

اعداد وتأليف :
الدكتور محمد عامر الشيخ يوسف
إخصائي في علم الأورام
مركز الطب النووي - دمشق

المعالجة الكيميائية للسرطان

منشورات دار علاء الدين



الدكتور
محمد عامر الشيخ يوسف
أخصائي بمعالجة الأورام
مركز الطب النووي - دمشق

المعالجة الكيميائية للسرطان

منشورات دار علاء الدين



حقوق النشر محفوظة
دمشق / ١٩٩٦ - ١٠٠٠ نسخة

التنفيذ الضوئي : دار علاء الدين للنشر والتوزيع والترجمة
الإخراج الفني : ناصر شهاب الدين

يطلب الكتاب على العنوان التالي :

دار علاء الدين للنشر والتوزيع والترجمة

دمشق ص.ب : ٢٠٥٩٨

هاتف : ٢٣١٧١٥٨ - ٥٦١٧٠٧١

تلكس : ٤١٢٥٤٥ - فاكس : ٢٣١٧١٥٩

الأفكار الواردة في الكتاب تعبر عن وجهة نظر المؤلف . وفي حال أخذ أية مادة
من الكتاب يرجى الإشارة إلى المصدر .

مقدمة

يأتي اعداد وترجمة هذا الكتاب خلال فترة حرجة لعلم الأورام فالعديد من الباحثين والأطباء الأخصائيين يشعرون بالخيبة عندما يقيمون كمية وكلفة الجهود المبذولة في البحوث السرطانية ويبدو بشكل أوضح الآن أن المعالجة الدوائية للسرطان تشمل معرفة المشاكل الحيوية التي هي أكبر صعوبة وتعقيد مما كانت عليه لذلك يأتي اعداد هذا الكتاب باللغة العربية ليرفد المكتبة الطبية العربية بكتاب اختصاصي جديد والذي يعتبر بالنظر العالمي من الكتب القلائل التي تتناول المعالجة الكيميائية بهذا الشكل الشامل والعملي .

أخيراً لابد لنا أن نشكر الدكتور محمد عامر الشيخ يوسف على الجهد الكبير الذي بذله في اعداد وتحضير هذا الكتاب الذي يعتبر الأول من نوعه في المكتبة العربية متناولاً المعالجة الكيميائية للأورام بشكل شامل وعملي وتنمى له التوفيق في اغناء المكتبة العربية الطبية بكتب جديدة لها صلة بعلم الأورام كما نتمنى أن يجد القارئ والباحث في هذا الكتاب حاجته ومبتغاه مما يوفر عليه البحث في العديد من المراجع المختلفة المبعثرة هنا وهناك توفيراً لجهد ووقته آمين أن نكون قد نجحنا في ذلك والله ولي التوفيق .

د . نضال اسطفان

الأخصائي في معالجة الأورام

زميل الكلية الملكية البريطانية

الانس العلمية للمعالجة الكيميائية للسرطان

Scientific Basis Of Cancer Chemotherapy

- مقدمة :

إن معظم الأدوية المتوفرة في الوقت الحالي والفعالة ضد الخلية السرطانية ماعدا بعض الاستثناءات النادرة قد اكتشفت مصادفة أثناء اجراء التجارب العلمية فاكشاف الخردل الأزوتي Nitrogen Mustard تم أثناء التجارب التي اجريت على الأسلحة الكيميائية وكذلك / الاكينوماسين . د / الذي يعتبر ثاني الصادات الحيوية المكتشفة بعد البنسيلين ولكنه لم يستعمل لسميته الشديدة .

Agents that damage the DNA template
By alkylation
Nitrogen mustards: mechlorethamine, cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide, chlorambucil,
Nitrosourea: carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), semustine (methylCCNU), streptozocin, chlorazotiazin
Others: thioepa, hexamethylmelamine, busulfan, dacarbazine, mitomycin C, procarbazine
By platinum coordination cross-linking: cisplatin, carboplatin
By double-strand cleavage via topoisomerase II
Antibiotics: doxorubicin, daunorubicin, mitoxantrone, idarubicin, epirubicin, amsacrine
Podophyllotoxins: etoposide, teniposide
By intercalation, blocking RNA synthesis: decarbonyl-Cis, mitomycin
By uncertain mechanism: bleomycin
Spindle poisons
Vinca alkaloids: vincristine, vinblastine, vindesine
Antemetabolites (enzyme inhibitors)
Thymidylate synthase: 5-fluorouracil
5-fluoro-2-deoxycytidine (flourouridine)
Dihydrolate reductase: methotrexate
DNA polymerase: cytosine arabinoside (cytarabine)
Ribonucleotide reductase: hydroxyurea
Phosphoribosylpyrophosphate aminotransferase 6-mercaptopurine, 6-thioguanine
Adenosine deaminase: deoxycytosine (zalcitabine)
Hormonal and antihormonal agents
Hormones: oestrogens, androgens, progestins, corticosteroids
Antihormones: tamoxifen, anastrozole, letrozole, toremifene, fulvestrant
Biological response modifiers
Interferons, interferons, BCG, levamisole
Miscellaneous: Methyl-CGAG, retinoids, apogingolase, prednisolone, estramustine

جدول رقم ١ يبين الأدوية الكيميائية المضادة للسرطان

إن أول دواء ناجح وفعال ضد السرطان تم تصنيعه من قبل العالم *Heidel Berge* هو الفلورويوراسيل *Flourouracil* - 5 وخلال السنوات العديدة من البحوث المتتالية تم اكتشاف العديد من الأدوية ومعظمها كان صدمة والقليل منها تم تصنيعها وكذلك تم تطوير العديد من الأدوية المثبطة للاستقلاب *Metabolic Inhibitors* وهي أدوية تثبط الخمائر الضرورية لتكوين الحمض النووي الريبي DNA وتعمل على طور تركيب هذا الحمض من دورة حياة الخلية ويعمل على هذا الطور أيضاً مركبات الانتراسيكلين *anthracyclin* ، أما السيسبلاتين والبيومايسين ومجموعة العوامل المقلونة *alkylating agents* فإنها تعمل على كل أطوار دورة حياة الخلية .

ولقد اعتقد العلماء أن تسليط الضوء على دورة حياة الخلية وآلية تأثير الدواء سوف يؤدي إلى تأثير قاتل على الخلية أكثر من السابق وإن محاولة إعطاء الدواء بشكل يتزامن مع دورة الحياة الخلية السرطانية لم تعطي النتائج المرجوة منها . ولقد طورت عدة تقنيات لتحديد حساسية الخلية السرطانية للأدوية وبطرق تشابه تلك التي تستخدم لتحديد حساسية البكتيريا للمضادات وبالرغم من البحوث العديدة لمعايرة حساسية الأورام للأدوية إلا أن هذه الأبحاث لم تلعب دوراً هاماً في المعالجة الكيميائية للسرطان .

إنه ليس من العجيب أن يكون الخردل الآزوتي في اللففوما والميثرتركسات في ابيضاضات الدم الحادة من الأدوية التي تؤدي إلى حدوث المجوع المؤقت إلا أن هذا الانتصار العلاجي أدى إلى حماس كبير عند الباحثين مما دفع بعضهم مثل هيرتز (Hertz) ومساعديه إلى تحقيق الشفاء للسرطانة المشيمية بواسطة دواء وحيد فقط والمراقبة بمعيارية الواسمة الورمية (BHCG) وكان هذا المثال الوحيد للمعالجة الكيميائية الشافية حتى تبين تأثير السيسبلاتين على أورام الخلايا المولدة حيث رفع من نسبة شفائها وكان ذلك مثلاً آخر على المعالجة الكيميائية الشافية .

إن معرفتنا الواسعة في حيوية الجزيئات molecular biology أدى إلى إيجاد وتصنيع أدوية تستغل بعض المظاهر الخاصة للخبث مثل antisense polynucleotides التي ترتبط بسلاسل خلوية خاصة ، كما أن تركيب بعض الأدوية التي تعمل على مستقبلات خاصة بها موجودة على غشاء الخلية الخارجي كلها تبشر بالأمل بزيادة نسبة الشفاء في السرطان . إن عجز العلماء والباحثين في إيجاد أدوية ذات نوعية عالية تجاه الخلية السرطانية أدى إلى العودة لاستغلال الفرق في حركية الخلية الطبيعية والخبيثة إذ تنمو الخلية الخبيثة بسرعة كبيرة مما يؤدي تعرضها بشكل أكبر للأذية الناجمة عن الأدوية المضادة للإقسام .

قوانين سكيبس Skippers Laws :

منذ عدة عقود وفي المعهد الجنوبي للبحوث south Research institute انجز سكيبس ومساعدوه عدة تجارب على ابيضاض الدم عند الفئران / L 1210 / أدت إلى إيجاد بعض القوانين الخاصة بالمعالجة الكيميائية والتي لاتزال تستخدم حتى الآن بالرغم من أن التعرف على النمو من نمط كومبيرتس Gompertizan Growth جعل من هذه القوانين أكثر تعقيداً فخلايا L1210 تخضع للنمو الأسّي أو اللوغارتمي فكل الخلايا تكون في طور الإنقسام ولا يوجد أي خلية في طور الراحة ويتم تضاعف عدد الخلايا بمعدل خاص بالورم وذلك مهم جداً لفهم قوانين سكيبس وللتعرف على الخلايا في طور الراحة إذ أن الخلايا التي تتكاثر هي التي تخضع لهذه القوانين فقط .

القانون الأول ينص على أن زمن التضاعف للخلايا الخبيثة التكاثرية proliferating cells ثابت ويشكل خطاً مستقيماً على المنحني semilog plot ولقد أثبت العلمان فيوث و كان (Furth , Kahn) في عام ١٩٣٧ أن خلية واحدة حية تكفي لأن تؤدي لفشل المعالجة كما أثبت سكيبس أن الموت يحدث عند بلوغ عدد الخلايا السرطانية لمستوى عال بالنسبة لوزن الفأر لذلك فإن معدل الحياة مرتبط بعدد الخلايا الخبيثة المحقونة في جسم الفأر .

القانون الثاني ينص على أن نسبة الخلايا التي تموت بجرعة دوائية ما ثابتة دون النظر إلى درجة انتشار الورم في الجسم لذلك فإن الدواء الذي يؤدي إلى موت ٩٩ % من الخلايا الورمية سوف يؤدي إلى موت نفس هذه النسبة مهما كان حجم الورم وهذا مخالف لما يحدث في الأدوية المضادة للبكتريا حيث تلعب وسائل الدفاع في الجسم الدور الأكبر في القضاء على ما تبقى من البكتريا بينما في حالة الورم فإن دور الوسائل الدفاعية في الجسم ضعيف جداً .

من هذين القانونين يمكن أن نستنتج بطريقة حسامية إمكانية الشفاء في ابيضاض الدم عند الفئران L1210 كما يمكن إثبات إمكانية الشفاء تجريبياً .

غو كومبريتس Gompretzian Growth :

إن الاختلاف ما بين الخلايا التكاثرية والخلايا غير التكاثرية يشغل الجزء الهام في التأثير العلاجي على الأورام عند الإنسان حيث تبدي هذه الخلايا الورمية نمطاً للنمو مختلفاً عما لاحظته سكير في غو الخلايا L1210 التي تنمو وفق خط مستقيم بينما تنمو الخلايا الورمية عند الإنسان وفق منحنى يدعى كومبريتس .

لقد بين العالم تانوك Tamnack أنه حتى في الأورام الصغيرة فإن الأكسجين الذي يصل إلى الخلايا بطريق الانتشار غير كاف لتزوية الخلايا الموجودة في المركز مما يؤدي لفقدان الأكسجين وبالتالي ببطء في دورة حياة الخلية ودخول بعض الخلايا في المرحلة (G₀) غير التكاثرية وكلما تطأأت دورة حياة الخلية كلما فقد قانون سكير قيمته وتصبح الخلية مقاومة للمعالجة الكيميائية بشكل مؤقت .

بأخذ منحنى كومبريتس للنمو شكل الحرف S (Sigmoid) فعدد الخلايا في البداية يزداد بشكل بطيء لقلّة عدد الخلايا المنقسمة ثم يلاحظ بعد ذلك أن معدل النمو يصل إلى ذروته عندما يصبح الورم بحجم يعادل ثلث حجمه الأعظمي ثم يتباطىء النمو بشكل تدريجي حتى يصل معدل النمو لحالة استقرار وذلك عندما يكون حجم الورم كافي لقتل المصاب .

- تقدم الورم والمقاومة الدوائية : إن تقدم الورم كعملية حدوث السرطان ينجم عن حدوث الطفرة ولذلك فإن معدل حدوث الطفرة له أهمية أساسية عند دراسة نمو وتقدم الورم وعند مقارنة الخلايا الخبيثة مع الخلايا الطبيعية من حيث معدل حدوث الطفرة فإن الخلايا الورمية تتميز بمعدل أعلى لحدوث الطفرة كما أن الدراسات أثبتت أن الأورام السريعة النمو تتوافق بمعدل أعلى لحدوث الطفرات وهذه إحدى الفرضيات التي تفسر حدوث المقاومة للمعالجة الكيميائية بالإضافة لدور التغيرات في سلوك الخلية الورمية وهناك عدة آليات للمقاومة الدوائية منها :

- ١ - نقص في نقل المواد إلى الخلايا (ميتوتركسات - ميلفالان - سيتارابين) .
- ٢ - نقص في تفعيل الدواء (Drug activation) ميتوتركسات - فلورويوراسيل - ٦- ميركاتوبورين - سيتارابين - ٦- ثيوكوانين) .
- ٣ - زيادة في ترميم أذية الحمض الريبي النووي DNA : مجموعة alkylating — سيمبلائين - الصادات المضادة للأورام .
- ٤ - استخدام طرق بديلة كمصدر للمستقبلات عند كون الطرق الأساسية هي المستهدفة من قبل الدواء (ميتوتركسات - فلورويوراسيل - ٦ ميركاتوبورين - ٦- ثيوكوانين) .
- ٥ - ازدياد نقل الدواء خارج الخلية (Vinka alkaloides - الصادات المضادة للأورام -

(Btoposide

- ٦ - التغير في هدف الدواء Target للاحتلال من الارتباط بالدواء Drug binding (فنكرستين - فلورويوراسيل - هيدروكسي يوريا أدياماسين) ويجب أن نؤكد على أن هذه المقاومة الدوائية تختلف عن المقاومة الحركية kinetic Resistance الناجمة عن دورة حياة الخلية فهذه الأخيرة يمكن أن تتراجع عند دخول الخلية بطور حساس من دورة الحياة أو عند دخول الخلايا الموجودة في المرحلة G_0 في دورة الحياة .

إن المقاومة للمعالجة الدوائية عملية منظمة تزداد حدوثاً بازدياد الفترة الزمنية لوجود الورم و بازدياد حجم هذا الورم .

فرضية كولدبي - كولدمان Goldie - Goldman hypothesis :

إن أهم نتيجة لزيادة مقاومة الورم للمعالجة الدوائية بزيادة تقدمه هي أن معظم الخلايا الورمية تمتلك مقاومة للمعالجة الدوائية عند وضع التشخيص .

ولقد تمكن العالمان كولدبي وكولدمان من تبيان دور هذه المقولة في معالجة السرطان فإذا فرضنا أن ١ غ من الورم يحوي على ١٠^٩ خلية ومعدل حدوث الطفرة هو ١٠^{-٦} لكل مورت فإن هذا الورم يحوي على ١٠^٣ خلية مقاومة للدواء للمستخدم في المعالجة ومن هنا يمكن أن نتوقع وجود خلايا مقاومة للمعالجة الدوائية حتى في الأورام الصغيرة جداً ولهذا فإن المعالجة بعدة أدوية سوف تكون أكثر فعالية من استخدام دواء وحيد إذ أدى استخدام المشاركة الدوائية إلى شفاء عدة أنواع من السرطانات وخاصة عند الأطفال وشفاء آفات الدم الحبيبية .

المشاركة الدوائية الكيميائية : Combination Chemotherapy :

قبل وقت طويل من اكتشاف وفهم التطور الورمي تم اكتشاف المشاركة الدوائية تجريبياً وبالصدفة ثم بدأ استخدامها بشكل واسع وأخذت مبادئها بالوضوح تدريجياً وأول هذه المبادئ أن يكون الدواء المستخدم فعالاً إذا استخدم بمفرده وثانيها استخدام أدوية ذات آلية وتأثير مختلفين لتجنب حدوث المقاومة الدوائية أما البدأ الثالث فهو استخدام أدوية ذات سمية مختلفة ولسوء الحظ فإن معظم الأدوية السرطانية لها سمية متشابهة فمعظمها لها تأثير مثبط على نقي العظم وهذا مايجد من جرعة الدواء فيودي لانقاص جرعة الأدوية في المشاركة .

ويجب أن نضيف مبدأ رابعاً بعد اكتشاف المقاومة المتعددة للدواء Multiple drug Rrsistance (MDR) وهو للمشاركة بين الأدوية ذات النمط المختلف للمقاومة الدوائية وأخيراً فإن هناك بعض المبادئ الكيميائية الحيوية التي يجب أن تؤخذ بعين

الاعتبار مثل استغلال معرفتنا بتأثير الـ Leucovorin على تدعيم الرابطة ما بين الفلورويوراسيل (5FU) والمهدف الذي يعمل عليه (حمض Thymidine synthetase) .

- تركيز الجرعة الدوائية : Dose Intensity :

إن الانحدار الشديد لمنحني الاستجابة للجرعة Dose - Response curve لمعظم الأدوية المضادة للسرطان يجعل استخدام هذه الأدوية بالجرعة القصوى الممكنة وبأقصر الفترات الفاصلة بينها مهماً جداً وحتى الانقاص البسيط من الجرعة الدوائية يمكن أن يؤدي إلى القتل من تحطم أو موت الخلية الورمية ومن هنا كان التشديد على تركيز العلاج بإعطاء جرعة اسبوعية وسطية خلال فترة العلاج وهناك عدة أمثلة على التوافق ما بين تركيز الجرعة الدوائية ومعدل الاستجابة في السرطانات المتقدمة وأهم هذه الأمثلة نجم عن تحليل نتائج المعالجة الداعمة في سرطان الثدي حيث لوحظ تأثير معدل الحياة بتركيز الجرعة الدوائية ، كما بين العالم Devita أن سبب الاختلاف في معدل الشفاء لمرضى داء هودجكين بين الدراسات المختلفة يعود إلى تركيز الجرعة الدوائية .

لقد تم تطوير عدة تقنيات لزيادة تركيز الجرعة الدوائية في منطقة ما كالحقن داخل السيساء وكذلك الحقن في الشريان الكبدي أو الوريد البائي لزيادة الجرعة الدوائية في معالجة سرطان الكبد أو النقائل الكبدية .

إن تركيز الجرعة الدوائية يزيد من معدل استجابة الورم إلا أنه لا يؤثر على معدل الحياة إلا في حالة حقن الليثوتركسات في السيساء عند المرضى المصابين بانبيضاض الدم اللمفاوي الحاد إذ أثبتت الدراسات أنه يزيد معدل الحياة .

النقائل المجهرية Micro Metastases :

بات من المعروف أن النقائل المجهرية تحتاج لنفس التركيز العالي للجرعة الدوائية الذي تحتاجه الأورام العيانية ذلك لامتكانية وجود خلايا ورمية مقاومة للمعالجة على الرغم من أن نمو هذه النقائل المجهرية سريع (تأثرها بالمعالجة أكبر) ومن هنا يأتي

فشل العلاجات المتممة Adjuvant chemotherapy في تحقيق النتائج التي كان من المتوقع أن تحققة نظرياً .

إذا كانت النقائل الجهرية مقاومة للعلاج الكيميائي كمتأشير الدراسات الحالية فإنه من المهم التخطيط لتجارب سريرية قادمة تفسر هذه المقاومة وتجب على بعض الاسئلة الهامة : هل هي مقاومة حركية ؟ أم هي مقاومة وراثية ؟ وهل المقاومة تعود لنقص فعالية العلاج الدوائية .

المعالجة الكيميائية المتممة الحديثة Neo Adjuvant chemotherapy :

للإجابة على السؤال التالي : لماذا تفشل عادة المشاركة الدوائية في شفاء معظم النقائل الجهرية ؟ قام بعض العلماء بتحريض المعالجة المتممة الحديثة وذلك بإعطاء المعالجة الكيميائية قبل العلاج الجراحي الأساسي إذ تؤدي هذه الطريقة إلى نقص متوسط في زمن التضاعف للنقائل الجهرية في المرحلة التي تتكون فيها المقاومة الوراثية Genetic Resistance .

هل هناك فوائد أخرى للمعالجة الكيميائية المتممة الحديثة ؟

لقد لوحظ في دراسات عديدة على حيوانات التجربة أن هناك تراجع مفاجيء في النقائل بعد استئصال الورم البدني مباشرة فهل يعتبر ذلك من الفوائد الحركية للمعالجة؟

بالنسبة للمعلومات المتوفرة عن السرطان عند الإنسان قليلة ويبدو أن هناك مجموعة من الأسئلة المتعلقة بالمعالجة الكيميائية المتممة الحديثة تحتاج لدراسات سريرية مكثفة للإجابة عليها ولا يوجد أي دليل حتى الآن يشير إلى تأثير هذه المعالجة على معدل الحياة .

العوامل المقوية لتأثير المعالجة الكيميائية : potentiators of chemo therapy

إنه من الممكن زيادة موت الخلية الورمية بزيادة تأثير الجرعة الدوائية المستخدمة وهناك عدة أدوية ليست قاتلة للخلية السرطانية وإنما يمكن أن تزيد من فعالية الأدوية

المضادة للسرطان بعدة طرق منها :

- ١ - إدخال الخلية الورمية بطور تكون فيه أكثر حساسية للمعالجة مثل الأندروجين في سرطان البروستات .
- ٢ - تسريع الانقسام الخلوي بحيث لا يكون هناك وقت كاف لزميم أذية الـ DNA في المرحلة G₂ (أمينو فيلين) .
- ٣ - إبطال مفعول المقاومة المكتسبة للمعالجة الدوائية (فيرياميل) في حالة المقاومة المتعددة للأدوية Multiple Drug Resistance .
- ٤ - التغيير في خصائص الغشاء الخلوي بحيث يسمح بدخول كميات أكبر من الدواء مثل (amphoteric ineB) .
- ٥ - تسهيل عمل الجذور الحرة Free Radicals (misonidazol) وهناك آليات أخرى غير مفهومة حتى الآن .

Calcium channel blockers: (verapamil, diltiazem, flunarizine, amiodarone, nicardipine, nifedipine). There is evidence for a mechanism via P-glycoprotein with reversal of MDR type resistance; however, other mechanisms are likely involved since there is also potentiation of non-MDR drugs such as cisplatin, bleomycin, and 5-FU. Membrane alteration has been suggested. Tamoxifen, vincristine, vinblastine, reserpine, and quinidine have weak calcium channel blocking actions and also potentiate chemotherapeutic agents.

Calmodulin inhibitors: (phenothiazines including trifluoperazine, prochlorperazine, chlorpromazine, and thioridazine; non-phenothiazines including clomipramine, mepitin, pmozide, lidocaine, propranolol, prenylamine, polysorbate, and others). There is evidence for a mechanism via reversal of MDR-type resistance but as with calcium channel blockers other factors are involved since non-MDR type drugs are also potentiated. Membrane alteration has been suggested.

Antifungal agents: (amphotericin B, ketoconazole, and others). This effect involves virtually all agents tested in vitro. The mechanism is probably via membrane alteration with increased cell uptake of cytotoxic agent. Cyclosporin A has weak antifungal activity and also potentiates chemotherapeutic agents.

Nitroimidazoles: (metronidazole, misonidazole, and related agents). Virtually all drugs and radiation tested in vitro have been potentiated. The mechanism is complex but probably involves potentiation of damage to anoxic cells as a common denominator. Depletion of glutathione may be involved.

Glutathione depleting agents: (butathione sulfoximine, diethyl maleate, acetaminophen, and others). Depletion of glutathione scavenging of free radicals necessary for action of many drugs and radiation is accomplished by binding to glutathione-S-transferase or by direct detoxification of the free radicals. Reduction of glutathione in normal tissue occurs but does not seem to significantly enhance toxicity.

Methylxanthines: (caffeine, theobromine, pentoxifylline, theophylline, aminophylline, and others). The mechanism is acceleration of damaged tumor cells through G₂ during which phase damaged cells usually delay entering mitosis so that repair of damaged DNA can take place; if damage is not repaired cell death is more likely. Thus these agents render the so-called nonlethal damage lethal by preventing repair. Some experiments show inconsistent results. The methylxanthine pentoxifylline may improve drug delivery by increasing red blood cell deformability.

Agents that improve drug delivery: (glycerol, mannitol, perfluorocarbons such as Fluosol-DA, angiotensin II, and others). The common denominator is increased blood flow with increased drug delivery and presumably better oxygenation.

الجدول رقم ٢ يبين العوامل المدققة للعلاج الكيميائية

٠ الإستراتيجية الحالية للمعالجة الكيميائية :

إن الإستراتيجية الحالية لمعالجة السرطان المتقدم هي إستخدام المشاركات الدوائية وبتكريز عالي للمجرة الدوائية وبشكل مبكر مع إستخدام عدة تقنيات لزيادة تأثير الدواء وهدف للمعالجة هو الحصول على المجهوع التام (Complete Remission) ثم بعد ذلك تعطى المعالجة الكيميائية لعدة كورسات ونادراً ماتستخدم معالجة الصيانة (Maintenance therapy) إلا في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

وفيما يلي بعض المصطلحات المستعملة في المعالجة الكيميائية :

١ - إحداث المجهوع : induction

استخدام المشاركة الدوائية لإحداث المجهوع التام وهو مصطلح يستخدم عادة في أمراض الدم الخبيثة ويمكن أيضاً أن يستخدم في الأورام .

٢ - التكتيف : consolidation

وهو إعادة النظام الدوائي المستخدم لإحداث المجهوع في حالة حدوث المجهوع التام ويهدف لزيادة معدل الشفاء أو لإطالة فترة المجهوع .

٣ - التكريز : Intensification

وهو معالجة كيميائية بجرعات عالية لنفس الأدوية المستخدمة لإحداث المجهوع أو بأدوية أخرى ولكن بجرعات عالية ويهدف لزيادة معدل الشفاء أو إطالة فترة المجهوع .

٤ - الصيانة : Maintenance

وهي عبارة عن معالجة لفترة زمنية طويلة وجرعات منخفضة لدواء أو عدة أدوية في حالات المجهوع التام ، بهدف تأخير إعادة النمو للخلايا الورمية المتبقية .

٥ - المعالجة التكملة أو الداعمة : Adjuvant chemotherapy وهي معالجة لفترة قصيرة وجرعة عالية وعادة بمشاركة دوائية عندما لا يكون هناك أي دليل سريري أو شعاعي على وجود بقايا ورمية بعد العلاج الوضعي (جراحة - أشعة) وتهدف إلى قتل

الخلايا المتبقية المجهرية القليلة .

٦ - المعالجة المتممة الحديثة Neo Adjuvant chemotherapy وهي معالجة متممة تُعطى قبل العلاج للمرضى .

٧ - المعالجة الكيميائية الأساسية : وهي مرادفة للمعالجة المتممة الحديثة .

٨ - المعالجة الملطفة : palliative وهي معالجة كيميائية تهدف للسيطرة على الأعراض أو لإطالة الحياة عندما يكون الشفاء مستبعداً .

٩ - الإنقاذ salvage : وهي معالجة بجرعات عالية للمشاركات الدوائية بعد فشل المعالجات الأخرى .

- الامراض الالتهابية المستقبلية :

لم يستغل حتى الآن المعرفة الحديثة المكتسبة عن حيوية السرطان ولم تستخدم الأدوية المقوية لتأثير الأدوية المضادة للسرطان ولكن يتم حديثاً تقييم استخدام الجرعات العالية المركزة من الأدوية الكيميائية التي تتطلب زرع نقي العظم .

إن الزيادة السريعة والواسعة في معرفة المورثات الورمية oncogenes ومتجاتها يعتبر من الأسس الهامة التي يجب أن تستغل في المعالجة المضادة للسرطان وأخيراً لاتزال الأبحاث مستمرة لاكتشاف عناصر دوائية جديدة تكون فعالة ضد الأورام كفعالية السيسبلاتين ضد أورام الخلايا المولدة .

مبادئ علم الأدوية والحرائك الدوائية

إن الإستخدام الفعال للمعالجة الكيميائية يتطلب معرفة شاملة للخصائص الدوائية وخصائص الورم الحيوية و الفهم الدقيق للسمر الطبيعي للسرطان مع الشرح الوافي لعائلة المريض عن أهداف المعالجة إختلاطاتها .

إن إنتقاء النظام العلاجي يتعلق بعدة عوامل منها الخبرة السريرية والفهم الجيد للخصائص الدوائية للأدوية المستخدمة وإختلاطات هذه الأدوية ، والحالة العامة للمريض وطريقة إعطاء الدواء وهي من العوامل المهمة جداً التي قد تؤدي إلى الإقلال من فعالية الدواء (نقص امتصاص الدواء عن طريق الفم) .

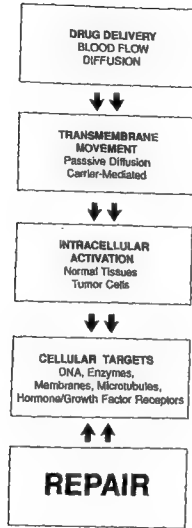
آليات عمل الأدوية : General Mechanisms of Drug Action

١ - النقل عبر الغشاء الخلوي : Membrane transport

إن من المتطلبات الهامة لعمل الدواء هي وجود تركيز كافٍ من الدواء في مكان عمله (Target) وهذا يعتمد بشكل كبير على جريان الدم في سرير الورم والخصائص الحلولية للدواء في الأنسجة ويمكن أن يتأثر أيضاً بمدى ارتباط الدواء ببروتين البلازما وبالنسبة لإعطاء الدواء عن طريق الفم فإن عمله يتأثر بمدى امتصاصه من الأمعاء . ولكي يكون هناك تأثير قاتل للخلايا فإن معظم الأدوية المضادة للسرطان يجب أن تدخل إلى الخلية فيما عدا دواء الـ L-asparaginase وهو عبارة عن أنزيم يثبط نمو الخلايا بواسطة زيادة في ضياع الـ L-Asparagine .

وهناك عدة آليات يمكن للدواء من خلالها أن يعبر الغشاء البلازمي للخلية مثل الانتشار المنفعل (passive diffusion) والنقل الفعال (active transport) بالنسبة للانتشار الإيجابي وعبور الدواء من الغشاء الخلوي فإنه يتعلق بقابلية الإنحلال بالدهن وحجم جزيئة الدواء .

وإذا كان تركيز الدواء خارج الخلية ثابتاً فإن تراكم الدواء داخل الخلية سوف



شكل رقم ١ يبين الخطوات اللازمة لعمل الدواء

يستمر حتى يصبح معدل دخول الدواء إلى الخلية يعادل معدل خروجه منها وعند هذه النقطة يحدث التوازن الديناميكي إذ يتعادل تركيز الدواء داخل وخارج الخلية .
 إن من أهم خصائص الانتشار المنفعّل أنّه عملية غير مستقرة أي أنه كلما زاد تركيز الدواء خارج الخلية كلما زاد تدفق الدواء إلى داخل الخلية وبالتالي يمكن

الحصول على تركيز عالي للدواء داخل الخلية ولكن الانتشار المنفعل يبقى غير فعال وغير نوعي على الرغم من أنه قد يكون مهماً جداً عند النقل بواسطة الوسائط الحاملة (carrier mediate) كما يحدث في بعض حالات المقاومة الدوائية ضد الميوترسكات .

النقل بواسطة الوسيط الحامل (carrier mediate transport) تختلف عن الانتشار المنفعل بأنها تتميز بنوعية عالية ومستقرة على التركيز العالي خارج الخلية وتحتاج لوجود حامل وسيط في الغشاء البلازمي وعند ما تحتل جميع المستقبلات الموجودة في هذا الغشاء فإن استمرار تلف الدواء يتوقف ما لم يبدأ عمل الانتشار المنفعل .

إن أهمية حركة الدواء عبر الغشاء الخلوي بالنسبة للتأثير الدوائي لهذا الدواء يتعلق بعدة عوامل منها معدل أو تركيز الدواء في الأنسجة فعالية عملية نقل الدواء لدخل الخلية ، والحوادث الكيميائية داخل الخلية الضرورية لعمل الدواء .

التفعيل داخل الخلية Intracellular Activation :

إن الكثير من الأدوية السرطانية تحتاج لتنشيط داخل الخلية قبل أن تستطيع أن تقوم بتأثيرها الدوائي القاتل للعلايا .

Drug	Activation Reaction	Site of Activation
Antimetabolites		
Methotrexate	polyglutamation	Tumor cells
5 - Fluorouracil	phosphorylation	Tumor cells
Cytosine arabinoside	phosphorylation	Tumor cells
6 - Thioguanine	phosphorylation	Tumor cells
6 - Mercaptopurine	phosphorylation	Tumor cells
Alkylating Agents		
Cisplatin	Aquation	Tumor cells
Cyclophosphamide	Enzymatic cleavage	Liver

جدول رقم ٣ يبين تفعيل الأدوية داخل الخلية

عملية التنشيط قد تحدث بتفاعلات كيميائية أو أنزيمائية سواء داخل الخلية السليمة أو الخبيثة فمثلاً السيسبلاتين يتفاعل كيميائياً مع جزيء الماء داخل الخلية ويتج عن ذلك

جزئيات إيجابية الشحنة التي تهاجم الـ DNA أما تنشيط السيكلو فوسفاميد فإنه يكون بواسطة الأنزيمات الكيحية مع تحرر الجزئيات المقلونة *alkylating species* للدوران الجهازي .

إن التنشيط داخل الخلية بواسطة الخلايا الورمية يعتر من الشروط المهمة اللازمة لإحداث التأثير الدوائي ، لكل مجموعة الأدوية المضادة للاستقلاب (antimetabolites) مثل *cytosin arabinoside* ، الفلورويوراسيل ومركبات البيورين (ميركاتوبورين و ٦ - ثيوغوانين) وكلها تحتاج للخضوع لعملية الـ (phosphorylation) لتشكيل النيكليوتيدات الفعالة التي تؤدي للتأثير الدوائي القاتل للخلايا وبالرغم ان الميوتراكسات من المثبطات للأنزيمات فإنه يحتاج لأن يتحول إلى (polyglutamate) ليزيد من تأثيره الدوائي ومن إرتباطه ببعض الأنزيمات .

إن عملية تفعيل الدواء داخل الخلية تتعلق بعدة عوامل منها معدل تلخق الدواء عبر الغشاء الخلوي ومعدل تحطم الدواء الفعال بالأنزيمات .

تفاعلات الدواء مع الأهداف داخل الخلية Drug interaction with intra cellular

targets :

إن تصنيف الأدوية السرطانية يعتمد على آلية عملها أو على منشأها إلا أنها يمكن أن تصنف حسب الأهداف التي تعمل عليها إذ أن هناك خمسة أهداف داخل الخلايا يمكن أن تعمل عليها الأدوية وهي :

الأحماض النووية - الأنزيمات - الأغشية الخلوية - الأنابيب الدقيقة (Microtubules) ، وأخيراً مستقبلات الهرمونات وعوامل النمو (Hormon / growth Factor receptors) .

بالنسبة للأحماض النووية فإن الـ DNA يمكن أن يستهدف أكثر من الـ RNA وهناك عدة آليات يمكن من خلالها أن يرتبط الدواء بالـ DNA أضعفها عملية القلونة *alkylating* لمواضع الـ nucleophilic في السرة المضاعفة Double Helix ، معظم الأدوية من مجموعة (العوامل المقلونة *alkylating agents*) تستطيع أن تتشع شاردة الكاربون

التي ترتبط مع المواقع المليئة في الـ DNA مثل (O6 أو N7) من الغوانين *guanine* .
 أما الآلية الثانية التي يتم بها إرتباط الدواء بالحموض النووية هي الاقحام *intercalation* وذلك باقحام حلقة غطية بين النيكلوتيدات المتجاورة وهذه العملية مميزة للعديد من الصادات الحيوية المضادة للأورام والدراسات الحديثة تشير على أن معظم هذه الصادات مثل (أدرياميسين) يمكن أن تثبط أنزيم (*topoisomerase II*) وتؤدي لتحطيم سلاسل الـ DNA .

الآلية الثالثة لتأذي الحموض النووية بالدواء يمكن ايضاحها بدراسة دواء الـ بيلومايسين حيث يقحم البيبتيد النهائي منه بين الغوانين والسيتوزين والبيبتيد في الطرف المعاكس يقوم بارجاع جزيء الأوكسجين إلى *Superoxide* أو جذر الهيدروكسيل والتي تؤدي إلى تحطيم الـ DNA أيضاً .

يمكن أن تكون الأنزيمات أيضاً أهداف تعمل عليها الأدوية المضادة للسرطان .
 فالأدوية المضادة للاستقلاب تثبط الأنزيمات التي تؤدي لتركيب البيورين *purine* أو تثبط حميرة *polymerase* الـ DNA ولأن معظم هذه الأنزيمات تكون نشطة في مرحلة تركيب الـ DNA فإن الأدوية المضادة للاستقلاب تكون فعالة عندما تكون بتركيز عالي وفي مرحلة S من دورة حياة الخلية .

أما الهدف الثالث الذي تعمل عليه الأدوية الكيميائية فهو التراكيب المغزلية الأنوبوية الدقيقة وخاصة مجموعة الـ *Vinka alkaloid* (الفنكرستين *Vincristine* والفينبلاستين *Vinblastine*) يتم تأثيرها الدوائي القاتل للخلايا بارتباطها مع مواقع خاصة من الـ *tubulin* وتثبط تحول الـ الأنابيب الدقيقة وبالنهية تؤدي لانحلال التراكيب المغزلية المنقسمة *Mitotic spindle structures* أما التاكسول وهو من القلويدات النباتية *plant alkaloid* فيثبط الانقسام الخلوي بواسطة تقوية تشكل الأنابيب الدقيقة *microtubules* وزيادة تشكل *tubulin* .

إن البحث عن مثبطات نوعية للورم أو لمستقبلات عوامل النمو يتبوأ مكانة خاصة

ومهمة منذ اكتشاف تأثير الأدوية المضادة للأستروجين في سرطان الثدي في حال كون مستقبلات الأستروجين إيجابية وكذلك فإن استخدام دواء الـ Flutamide في معالجة سرطان البروستات وبعد توفر المعلومات الكافية عن خاصية تنظيمه لنمو الببتيدات الناجمة عن المورث الورمي onco gene ومستقبلاتها الخلوية ، أخذ هذا الدواء يزداد أهمية في للعلاج الكيميائية الحديثة .

ترميم الأذيات الخلوية الناجمة عن الدواء :

إن الخلايا التي تعرضت للأذية بواسطة الدواء غالباً ما يكون لديها القدرة على ترميم هذه الأذية وبآليات متنوعة وإن تأثير الدواء القاتل للخلايا يمثل التوازن ما بين الأذية وترميمها وفي حالة زيادة الترميم فقد يكون ذلك أحد آليات مقاومة الخلية للدواء .

كما أن بعض الخلايا قد تحوي على أنزيمات يمكن أن ترمم الأذية في الـ DNA فمثلاً بروتين D6-alkyl thioquinase transferase الذي يرمم أذية الـ DNA الناجمة عن nitrosourea فالخلايا الحايوة على كميات كبيرة من هذا البروتين تكون مقاومة نسبياً لهذا الدواء وتحوي الخلايا أيضاً على جذور حرة يمكن أن تحميها من الأذية الناجمة عن الأشعة والأدوية مثل (البيلو مايسين) الأنتراسيكلين التي تؤدي لإنتاج جذور الأوكسجين الحرة داخل الخلية وأخيراً يمكن للخلية أن تقلل من تأثير الدواء بزيادة إنتاج الأنزيمات التي تعمل عليها هذه الأدوية ، فلقد لوحظ تجريبياً أن التعرض للمثوتركسات أو الفلوروباسيل يزيد من إنتاج هيميرتي الـ Dihydrofolate reductase و thymidylate synthase .

مبادئ الحركيات الدوائية Principle of pharmacokinetics :

الحركيات الدوائية : هي دراسة خصائص الدواء من ناحية الإمتصاص والتوزيع والإستقلاب والإفراز وتصفية الدواء وإزالة الدواء من الجسم تشابه تصفية الكرياتين وهي من الناحية السريرية العملية لا تحسب مباشرة وإنما تحسب وفق المعادلة التالية :

$$\text{التصفية (clearance)} = \frac{\text{الجرعة Dose}}{\text{Auc}}$$

حيث Auc : area under concentration-time curve وهي تمثل التعرض الكلي للدواء خلال زمن ما وهي مقياس هام للحرائك الدوائية ودراسة ديناميكية الدواء .

في حال إعطاء الدواء بالترتيب الوريدي المستمر وعند الوصول لحالة الاستقرار

$$\text{فإن تصفية الدواء يمكن أن تحسب بالمعادلة التالية}$$

$$\text{التصفية (clearance)} = \frac{\text{معدل الترريب infusion rate}}{\text{C}_{ss}}$$

حيث C_{ss} هي تركيز الدواء في البلازما . ويمكن اعتبار تصفية الدواء كوظيفة لتوزيع

الدواء وإزالته من الجسم وفق للمعادلة : $\text{clearance} = VK$

حيث K هو ثابت الإزالة (Elimination) و V هو حجم السوائل التي حلت بها جرعة الدواء ولذلك كلما زاد حجم V قل تركيز الدواء البدئي و K يتناسب عكساً مع نصف العمر وهو الفترة الزمنية اللازمة لبطوط تركيز الدواء في البلازما إلى ٥٠٪ من قيمتها الأولية وعندما يكون نصف العمر قصيراً فإن قيمة K سوف ترتفع ويتناقص بسرعة تركيز الدواء في البلازما .

النمط الخطي حركية الدواء : Linear pharmacokinetic Model

بالرغم من أن تحاليل حركية الدواء يمكن أن تتم دون اللجوء لأي طريقة حسابية إلا أن استخدام الطرق الحسابية يمكن أن يكون موشراً مساعداً في إتخاذ القرار العلاجي .

هناك العديد من الخصائص الدوائية ذات الحركية الخطية linear pharmacokinetics

ومفتاح هذا النمط الخطي من الحركية الدوائية هو المعادلة التالية :

$$\frac{dc}{dt} = Kc$$

حيث c تركيز الدواء K ثابت الإزالة t الزمن والنسبة $\frac{dc}{dt}$ معدل التغير في تركيز الدواء وهذا يعني أن التغير في تركيز الدواء يعتمد على التركيز الحالي فقط للدواء

ونصف العمر سوف يبقى ثابتاً مهما كان تركيز الدواء عالياً وإن أحد استخدامات هذا المبدأ وهو أن التعرض للدواء (Drug exposure) لا يتأثر بطريقة إعطاء الدواء Drug schedule فمثلاً الـ (AUC) بعد ٦٠ ملغ / م ٢ دفعة واحدة من الأديرياميسين تعادل القيمة الكلية لـ (AUC) لإعطاء ٣ جرعات يومية أو إسبوعية من ٢٠ ملغ / م ٢ لنفس الدواء والتي تعادل أيضاً الـ AUC لنفس الجرعة (٦٠ ملغ / م ٢) بتثريب وريدي خلال ٩٦ ساعة .

النمط غير الخطي للحركية الدوائية nonlinear pharmacokinetics Model :

الحركية الدوائية غير الخطية تشير إلى أن سلوك الحركية الدوائية مستقر وبالمقارنة مع النمط الخطي للحركية الدوائية فإن أي تغير في طريقة إعطاء الدواء قد يؤدي إلى تأثير واضح على الـ AUC .

تحدث عادة الحركية الدوائية غير الخطية عندما يكون هناك استقرار في طرق إستقلاب الدواء الرئيسية وهذا يؤدي إلى نقص تصفية الدواء في الجرعات العالية أكثر من الأزدباد المتناسب للـ AUC ويزداد الـ AUC أيضاً عندما تقل فترة التثريب الوريدي ، وينجم ذلك عن التصفية البطيئة عند وصول تركيز الدواء في البلازما إلى ذروته وهذا مانشاهده كثيراً في الفلورويوراسيل وربما يعود إلى الإستقرار في انتقاله إلى الديهدروفلورويوراسيل Dihydro fluorouracil بواسطة أنظيم Dihydrouracil Dehydro genase ولقد لاحظ العالم Schaaf أن مضاعفة جرعة الفلورويوراسيل من ٧,٥ ملغ إلى ١٥ ملغ / كغ (وريدي ودفعة واحدة) يزيد الـ AUC بنسبة ١٣٥٪ ولهذه الخاصة غير الخطية في الحركية الدوائية التي يتمتع بها الفلورويوراسيل فإنه كثير الإستخدام بطرق علاجية متنوعة .

وبالمقابل فإذا كان امتصاص الدواء (أو إعادة امتصاصه من الأنابيب الكلوية مستقراً ففي هذه الحالة زيادة جرعة الدواء تؤدي إلى زيادة أقل من الزيادة النسبية في AUC وهناك أمثلة عديدة للأدوية المضادة للسرطان ذات الحركية المستقرة فإلميفالان

Melphalan يمتص من الجهاز الهضمي وكذلك السيمبلائين الذي يتميز باستقرار في إعادة إمتصاصه من الأنابيب الكلوية .

تبدلات حركية الدواء داخل جسم المريض *interpatient pharmacokinetics* : variability

إن التبدلات في حركية الدواء داخل جسم المريض قد تنجم عن إختلافات وراثية في إستقلاب الدواء أو عن إضطرابات مكتسبة كما أن مريض السرطان قد يعاني من إضطرابات في وظائف الكبد والكلية بالإضافة لتشوهات أخرى قد تؤثر على حركية الدواء ولقد لوحظ أن الإضطرابات في حركية الدواء الناجمة عن أسباب وراثية تزداد خطراً بالإصابة ببعض الأمراض الخبيثة .

إن الفهم الدقيق للتبدلات في الحركية الدوائية التي تحدث داخل جسم المريض له أهمية كبيرة في إختيار العلاج المثالي المضاد للسرطان والتبدلات بامتصاص الدواء يمكن إهمالها في حالة تناول الدواء عن طريق الفم بالرغم من أن هناك أدوية عديدة تستخدم فمويًا مثل الكلورامبوسيل chlorambucil المستخدم في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن والملفان Melphalan المستخدم في ورم النقي المتعدد .

أما التغيرات في توزيع الدواء *Durg Distribution* قد تنجم عن تبدلات في حجم الجسم أو بتغير النسبة مابين المشحوم وكتلة الجسم كاملة وهذه الحالة الأخيرة قد تؤثر على توزيع الأدوية المنحلة في الدم والتي تشمل كل مضادات السرطان الطبيعية ومشتقاتها وأكثر حالات التغير في التوزيع مشاهدة هي تأخر تصفية الميتوتركسات الناجم عن تراكم الدواء في سائل الحن أو انصباب الجنب .

إن الكثير من مرض السرطان يعانون من اضطراب في وظائف الكبد أو من تقائل كبدية التي تتوافق عادة مع سوء التغذية ومن المعروف أن كثير من الأدوية المضادة للسرطان تستقلب أو تفرز بواسطة الكبد وكل هذه العوامل يجب أن تؤخذ بعين الإعتبار عند اختيار العلاج الكيميائي وعند اختيار الجرعة الدوائية إلا أن اضطراب

استقلاب الدواء في الكبد من الصعب أن نتوقعه فبعض المرضى الذين لا يعانون من ارتفاع البيليروبين ولكن هناك انخفاض في الألبومين في المصل يمكن أن يتعرضوا لزيادة في سمية الدواء نظراً لنقص في إزالته بواسطة الكبد لذلك فإن علاج هؤلاء المرضى يجب أن يكون بجرعات أقل للأدوية التي تستقلب في الكبد لتجنب السمية الزائدة ، بالمقابل فإن اضطراب وظائف الكلية يترافق بزيادة تصفية الدواء بواسطة الكلية وهذا مثبت خاصة في الكاربوبلاين حيث تتناسب تصفية الدواء الكلوية مع مستوى الكرياتين وبالتالي يمكن تعديل جرعة الدواء وفقاً لذلك .

فرضية نورثون - سيمون *The Northon - Simon hypothesis* :

في كثير من الأحيان يعتمد علم الأورام على ظاهرة التراجع في حجم الورم كاستجابة للمعالجة الكيميائية المضادة للسرطان وقد تكون هذه الاستجابة في بعض الحالات النادرة الكمية بحيث تصل للمجموع التام (وقد يكون مكافئاً للشفاء) إلا أنه في غالب الأحيان يكون المجموع غير تام في الدرجة و للمدة مودياً إلى تحسن الأعراض وإطالة أمد الحياة . ولقد دأب العلماء في السنوات الأخيرة بإجراء الأبحاث لمعرفة كيفية حدوث هذا المجموع وكيفية حدوث الاستجابة للمعالجة الكيميائية وفي عام ١٩٧٠ وفي المعهد الوطني للسرطان *National cancer institute* طور العالمان سيمون ونورثون أسلوباً حسابياً لنمو الورم وتراجع معتمدين على النمط الأسّي في النمو (Skipper - schabel model) بالنسبة للإبيضاض وعلى نمط كومبيرتس للنمو بالنسبة لباقي الأورام ولقد تمكن العالمان سيمون ونورثون من إيجاد تفسير لفشل المعالجة الكيميائية في إحداث الشفاء وإيجاد حججاً على أفضلية إعطاء المعالجة الكيميائية لإحداث المجموع ثم تكييف هذه المعالجة بعد الوصول للمجموع التام .

نمط سكيپر - سكايل *The Skipper - Schable Model* :

إن أول مفهوم أساسي لنمط النمو الورمي وطريقة الاستجابة للمعالجة الكيميائية كان النمط اللوغاريتمي لموت الخلايا (*log - kill model*) الذي طور بواسطة العالمان

سكبير وسكاويل وهذا النمط يتمتع بأهمية تاريخية كبيرة ويعتمد على ملاحظة أن خلايا الإيضاخ / L1210 / في الفئران تنمو وفق علاقة أسية منذ فترة الزرع وحتى وفاة الفأر وفي هذا النمط من النمو لا تتغير كثيراً مقادير النمو وزمن الدورة (cycle time) بنمو الورم مما يؤدي إلى زمن تضاعف ثابت غير معتمد على الحجم الأولي للورم . نفرض مثلاً أن الزمن اللازم لـ 10^6 خلية لتصبح 2×10^6 خلية هو ١١ ساعة فإن الزمن اللازم لتحويل 10^6 خلية إلى 2×10^6 خلية هو ١١ ساعة أيضاً وهذا المبدأ صحيح بالنسبة إلى أي زيادة ثابتة أي أنه إذا كان الزمن اللازم لتحويل 10^4 خلية إلى 10^5 خلية هو ٤٠ ساعة فإن الزمن اللازم لتحويل 10^5 خلية إلى 10^6 خلية هو ٤٠ ساعة أيضاً وعندما يعالج ورم ينمو وفق هذا النمط بالمعالجة الكيميائية فإن الخلايا التي تقتل بهذه المعالجة هي واحدة وليست لها علاقة مع حجم الورم البدئي يعني أنه إذا أدت جرعة ما إلى إقلال عدد الخلايا الورمية من 10^6 إلى 10^5 فإن هذه الجرعة سوف تؤدي لإقلال عدد الخلايا من 10^4 إلى 10^3 وكل من هذه المثلثين يمثل النمط اللوغاريتمي لموت الخلايا الذي يعني (٩٠٪) نقص في عدد الخلايا وفي معظم الأدوية السرطانية فإن زيادة الجرعة سوف يؤدي لزيادة في موت الخلايا بالإضافة إلى أن استخدام أكثر من دواء سوف يؤدي لتضاعف عدد الخلايا الميتة . مثال : إذا كانت جرعة ما لدواء (أ) تؤدي لإنقاص عدد الخلايا لـ ٩٠٪ وجرعة مامن الدواء (ب) تؤدي لإنقاص عدد الخلايا لـ ٩٠٪ ، فإن الدوائين أ و ب سوف يؤديان لقتل ٩٠٪ من الـ ٩٠٪ أي ٩٩٪ من الخلايا وهذا يعني أنه إذا استخدمت عدة أدوية بجرعات كافية في سرطان صغير الحجم فإن عدد الخلايا المتبقية سوف يكون ضئيلاً وبالتالي لزيادة إمكانية الشفاء .

ويبدو من الضروري جداً اختبار النتائج المذكورة سابقاً كما فعل سكبير وذلك من خلال التجارب السريرية وإن إستخدام المعالجة المتممة الكيميائية Adjuvant

chemotherapy عند المريضة بسرطان الثدي وفي حال وجود عقد إبطية مصابة يعتبر مثلاً جيداً فمنذ عام ١٩٦٠ أثبت العالم Green span أن المعالجة بالمشاركة الدوائية يمكن أن تؤدي لزوج الكثر من الحالات المتقدمة لسرطان الثدي وكان أفضل هذه المشاركات دراسة هي CMF (سيكلو فوسفاميد - ميثوتركسات - فلوروراسيل) مع أو بدون الفينكسيتين والريدنيزون هذه المشاركة اكتشفت من قبل العالم COOPER وأدى استخدامها إلى تراجع ٣٤ - ٦٨ ٪ من حالات سرطان الثدي المتقدمة وإلى هجوع تام في ٣ - ١٩ ٪ من الحالات وهذه الاستجابة استمرت لـ ٦ - ١١ شهر .

في سرطان الثدي مرحلة أولى ومرحلة ثانية ، إذا تم استئصال الورم البدئي والعقد الإبطية إما بالجراحة أو بالأشعة معاً وكانت كل الفحوص الشعاعية والسريرية تشير إلى عدم وجود أي بقايا أو نقائل ورمية ولكن بالمتابعة لفترات زمنية طويلة وجد أنه للمريضات اللاتي عولجن فقط بالإستئصال الجراحي دون المعالجة الكيميائية ٣٠ ٪ منهن فقط تماثلن للشفاء و ٧٠ ٪ من الحالات كان هناك نقائل مجهرية والتي سوف تتظاهر سريرياً إذا تركت دون معالجة وكانت للمشاركة الدوائية CMF هي من أول المشاركات التي إستعملت لمعالجة الحالات المبكرة من سرطان الثدي وساهمت هذه المشاركة في زيادة فترة الهجوع التام وفي زيادة معدل الحياة ففي الدراسة التي أجريت في ميلان كان معدل الحياة لـ ١٠ سنوات ٤ و ٣١ ٪ في الحالات التي لم تعالج بالمعالجة الكيميائية الداعمة بينما كان معدل الحياة لـ ١٠ سنوات ٤ و ٤٣ ٪ عند المعالجات بالـ CMF ولمدة سنة كاملة .

المشاركة CMF إذا أثبتت فعاليتها ولكن كان من المتوقع أن تكون هذه المشاركة أكثر فعالية أي أن هناك اختلاف مابين النظرية والخبرة التجريبية سبب هذا الاختلاف قد يكون إيقاف المعالجة المبكر أما السبب الآخر لفشل المعالجة هو أن بعض الخلايا قد تكون مقاومة للأدوية المستخدمة في المشاركة والشفاء الحقيقي لا يمكن حنوته إلا بغياب الخلايا المقاومة للمعالجة وأفضل طريقة لتحقيق ذلك هو بدء المعالجة باكراً

عندما يكون حجم الورم صغيراً جداً ورماعى بدء التحول للخبيث حيث تكون الخلايا في هذه المرحلة حساسة جداً للمعالجة أما المقاومة فتحدث فيما بعد من هذا المفهوم السابق يبرز سؤالان هاما :

- ١ - كيف تتمكن من تشخيص الورم بشكل مبكر لكي يعالج ويكون الشفاء ممكناً ؟
- ٢ - في أي وقت تحدث المقاومة الوراثية خلال نمو الورم ؟

حركية الخلية الورمية Tumor cellular Kinetics :

بعد حدوث الإنقسام مباشرة فإن الخلية الناجمة إما أن تكون بالمرحلة G_1 أو بالمرحلة G_0 وفي هذه الحالة وفي حال غياب الاضطرابات الوراثية فإن الخلية الجسمية الطبيعية تحوي على العدد للمضاعف من الصبغيات $2N$ ويمكن لهذه الخلية أن تدخل في المستقبل في مرحلة تركيب الـ DNA أما إذا لم تدخل في هذه المرحلة فإنها تعتبر في المرحلة G_0 .

مرحلة تركيب الحمض النووي S تستمر من ١٢ - ٢٤ ساعة وفيها يجب أن يتضاعف الـ DNA الموجود في الخلية من $2N$ إلى $4N$ وبالرغم من وجود بعض الخلايا في حالة الراحة في هذه المرحلة وتدعى (S_0) ويكون محتوى هذه الخلايا من الـ DNA ما بين $2N$ و $4N$.

وعندما يتضاعف عدد الصبغيات فإن معدل تركيب DNA يبدأ بالتناقص بشكل كبير وتدخل الخلية في المرحلة التالية وهي G_2 والتي تنتهي بمرحلة الإنقسام M وهي المرحلة الأقل مدة في دورة حياة الخلية حيث تستمر ساعة واحدة أمادورة حياة الخلية تتراوح ما بين ٢ - ٤ أيام .

بعد الإنقسام تواجه الخلية ثلاث احتمالات الأول الدخول بدورة إنقسام أخرى أي بالمرحلة G_1 وتعتبر من الخلايا التكاثرية في هذه الحالة .

في حالة الأورام الخبيثة ٥ - ٢٠% من الخلايا تكون في المرحلة S في أي وقت من نمو الورم أما الخلايا التكاثرية فتشكل ٢٠ - ٣٠% .

الإحتمال الثاني هو دخول الخلية بالمرحلة G_0 أي الخلايا غير التكاثرية وهي خلايا لا تنقسم على الرغم من وجود إمكانية لدخولها في دورة الإنقسام في حال وجود التنبيه المناسب (مثل إستخدام الإستروجين في حالة سرطان الثدي) اما الإحتمال الثالث ، فهو موت الخلية .

المقاومة للمعالجة الدوائية Drug Resistance :

إن أول دواء له تأثير دوائي ضد بعض الأمراض الخبيثة تم إكتشافه واستخدامه سريرياً بعد نهاية الحرب العالمية الثانية ورغم أنه إعتبر بداية للمعالجة الكيميائية إلا أنه كان هناك حالات من المنحوع السريري ولوحظ أيضاً أنه غالباً ما ينكس الورم ويصبح غير مستجيباً للمعالجة الكيميائية .

خلال الخمسينات استطاع عدد من الباحثين إثبات بعض التبدلات الكيميائية الحيوية في الخلايا المقاومة للمعالجة كسوء النقل عبر الغشاء الخلوي أو تغير في الهدف داخل الخلية الذي يعمل عليه الدواء كما أثبتت الدراسات حديثاً أنه يمكن لأي دواء مضاد للسرطان أن تشكل ضده المقاومة من قبل الأنواع المختلفة للسرطان وتعتبر المقاومة للدواء أحد التحديات الأساسية التي تواجه إيجاد معالجة كيميائية شافية .

الأسس البيولوجية للمقاومة الدوائية biological Basis of drug Resistance :

إن من المناسب أن نتساءل عن المنشأ الحيوي للمقاومة الدوائية ولماذا تتشارك بشكل دائم تقريباً مع الحالة الورمية ، ولقد ظل المنشأ الحيوي لمقاومة الجراثيم للصادات مصدرراً للجدل والنقاش حتى جاءت الدراسة التحريية للعالمين لوريا وديلبورك Luria and Delbuck حيث أثبتا أن المقاومة في الجراثيم تنشأ عن الطفرة ولقد أثبت العالم Law أيضاً أن الخلايا اللمفاوية الخبيثة المزروعة في الفأر لها القدرة على إيجاد مقاومة ضد دواء الليثوتركسات كما توفرت حديثاً عدة أدلة على أن منشأ هذه المقاومة هوراثي وينجم عن الطفرة Mutation .

المقاومة الدوائية الناجمة عن حركية الخلية :

بالإضافة للمقاومة الوراثية فإن الخلية يمكن أن تكون أقل حساسية للدواء في موقع مامن دورة إنقسامها ففي حالة الدواء الذي يعمل على مرحلة محددة من دورة حياة الخلية مثل مرحلة تركيب الـ DNA فإنه يمكن للخلية ألا تتأثر بالمعالجة الدوائية إذ لم تدخل في مرحلة تركيب الـ DNA خلال فترة التعرض للدواء وأكثر من ذلك فإن الخلية التي تكون في المرحلة G_0 فإنها قد لا تتأثر بكثير من الأدوية المضادة للسرطان ويطلق على هذه الحالات المذكورة السابقة المقاومة الحركية Kinetic Resistance ، ولكنها ظاهرة مؤقتة بشكل عام فإذا استمر تركيز الدواء عالياً لفترة طويلة فسنجد يمكن أن يمر كل الخلايا بالمرحلة التي يعمل عليها الدواء وبالتالي تتعرض لتأثيره وكذلك الخلايا في المرحلة G_0 يمكن أن تتعرض لمثبه يدخلها في دورة الإنقسام وبالتالي تصبح حساسة للمعالجة الدوائية إذا كانت وراثياً حساسة لهذه المعالجة .

الآلية الكيميائية الحيوية للمقاومة الدوائية Ethochemical Mechanism of Drug Resistance :

إذا توفرت المعلومات عن آلية عمل الدواء فإنه يمكن عندئذ أن نتعرف على أي تغيير يحدث داخل الخلية التي تميل لإضعاف قدرة الدواء على إحداث تأثيره القاتل للخلية ولكي يستطيع الدواء بشكل عام إحداث تأثيره القاتل على الخلية فإنه يجب أن يتم نقله عبر الغشاء الخلوي وقد يحتاج أيضاً عندئذ لتنشيطه داخل الخلية ثم بعد ذلك يرتبط مع أهداف داخل الخلية ثم تحدث الأذية الخلوية وقد تكون هذه الأذية قاتلة للخلية ولكن ذلك يعتمد إلى حد ما على قدرة الخلية على ترميم الأذية الناجمة عن الدواء وإن المقاومة الدوائية يمكن أن تنجم عن أي تغيير في إحدى أو جميع العمليات المذكورة سابقاً ، والتي سوف نستعرضها فيما يلي بشيء من التفصيل :

١- سوء نقل الدواء عبر الغشاء الخلوي .

بالرغم من أن هناك بعض الأدوية التي لها القدرة على الدخول إلى داخل الخلية بواسطة

الانتشار المنفعل *passive diffusion* ، إلا أن هناك الكثير من الأدوية المضادة للسرطان تحتاج إلى النقل عبر الغشاء الخلوي لكي تتمكن من الدخول إلى الخلية حيث يكون للدواء في هذه الحالة تركيماً كيميائياً يشابه المستقبلات الطبيعية وبالتالي يمكن أن يستخدم نفس جهاز النقل الذي تستخدمه هذه المستقبلات وهذه العملية تتضمن ارتباط الدواء مع مستقبل بروتيني على غشاء الخلية ثم يتقل هذا المركب عبر الغشاء ويحرر الدواء ويدخل لداخل الخلية فإذا حدث تغير بينية المستقبل البروتيني أو كان هناك نقص في كمية هذا المستقبل على غشاء الخلية فإن عملية نقل الدواء إلى داخل الخلية تسوء وهذا يؤدي إلى تركيز منخفض للدواء داخل الخلية وقد لا يصل هذا التركيز إلى الحد الذي يؤدي إلى إحداث التأثير الدوائي القاتل للخلية وأشهر الأمثلة على ذلك هو دواء الميثوتركسات والمخردل الأزوتي .

وهناك آلية جديدة للتغيير في النقل داخل الخلية تم التعرف عليها حديثاً وهي زيادة إفراز الدواء من قبل الخلية بعد وصوله إليها وهذا ما نشاهده عند الخلايا التي تتميز بالمقاومة المتعددة للدواء .

وسوف نستعرضها بشيء من التفصيل فيما بعد .

٢ - نقص في تنشيط " تفعيل " الدواء داخل الخلية : *reduced intracellular activation* .
إن العديد من الأدوية المضادة للأورام وخاصة مركبات البيورين والبريميدين تحتاج لأن تتحول إلى نيكليوتيدات قبل أن تستطيع إحداث تأثيرها الدوائي ، وبما أن النيكليوتيدات يصعب نقلها عبر الغشاء الخلوي فإن الدواء بعد دخوله للخلية يتم تفعيله بواسطة أنزيمات خاصة داخل الخلية فإذا حدث أي نقص في هذه الأنزيمات فإن ذلك يؤدي إلى نقص في تأثير الدواء على الخلية وأشهر الأمثلة على هذه الآلية هي ٦-سميركانثوبورين - *cytosin arabinoside* و فلورويوراسيل وإن زيادة تركيز الدواء داخل الخلية لا يمكن أن يعاوض هذا النقص في تفعيل الدواء .

٢- تغير أو زيادة في كمية الأهلالت التي يعمل عليها الدواء داخل الخلية

Altered or increased amount of intra cellular target

إن الكثير من الأدوية المضادة للأورام تعطي تأثيرها الدوائي السام للخلية بواسطة ارتباطها ببعض الأنزيمات الهامة وتبطل من فعاليتها والمثال السام على هذه الآلية هو الميثوتركسات الذي يثبط أنزيم tetra hydro folates فيمنع تركيب الثيميدين واليورين مما يؤدي إلى توقف تشكل الـ DNA والخللايا التي تبدي مقاومة للميثوتركسات قد تظهر ازدياد في كمية هذا الأنزيم .

٤- زيادة في قدرة الخلية على الترميم increased Repair Capacity

إن الكثير من الأدوية المضادة للسرطان تؤدي إلى حدوث الأذية الخلوية بأي طريق وذلك بإحداث تغير في تركيب الـ DNA وبالعقابل فإن الخلية ترد على هذه الأذية بآلية معقدة يتم فيها ترميم الـ DNA والخللايا التي تبدي مقاومة للأذية التي تحدث هذه للأدوية تظهر استطاعة أو قدرة زائدة على الترميم وذلك باستبدال الجزء العلوي في السلسلة النووية بجزء آخر مركب حديثاً .

المقاومة الدوائية المتعددة Multiple- Drug Resistance :

في السنوات القليلة الماضية تم التعرف على آلية مهمة جداً للمقاومة الدوائية حيث بين العديد من الباحثين في السبعينات من هذا القرن أن الخلايا الورمية التي تبدي مقاومة لمجموعة دوائية تظهر مقاومة واضحة للعديد من الأدوية المضادة للسرطان التي لا تنتمي لتلك المجموعة الدوائية وفي عام ١٩٧٦ استطاع العالمان جوليان ولنيك أن يثبتا أن هذه المقاومة تحتاج لوجود وسيط على سطح الخلية وهو عبارة عن بروتين يدعى p-glycoprotein ويحمل هذا البروتين كمضخة تخرج المواد السامة للخلية من داخلها إلى المحيط الخارجي للخلية وهذا البروتين يوجد بالعديد من الخلايا الطبيعية ولكن بتركيز منخفض وعلى ما يبدو أن الكثير من الخلايا الورمية لها القدرة على إنتاج كميات كبيرة من هذا البروتين إما بزيادة تركيبه أو بتقوية الشيفرة الوراثية genes coding الخاصة بـ p-glycoprotein .

يتوضع قسم من هذا البروتين على الوجه الداخلي للغشاء الخلوي وهناك عدة مواقع للإرتباط بمركبات مختلفة ثم يتم نقلها باستخدام ATP خارج الخلية وأكثر هذه المركبات شيوعاً هي المركبات المشتقة من الطبيعة ، القلويدات النباتية والصادات .

Biochemical Modulation of drug resistance : Resistance

لقد كان من المتوقع أن كلما زادت المعرفة عن آلية المقاومة الدوائية كلما استطعنا إيجاد طريقة علاجية تستطيع التغلب على هذه الآلية وبالتالي تكون أكثر فاعلية إلا أن ذلك بقي توقعاً نظرياً أما من الناحية العملية فإن إيجاد مثل هذه الطريقة التي تتغلب على المقاومة الدوائية كان صعباً للغاية . لقد جرت العديد من المحاولات التجريبية لتحسين نقل الدواء للداخل الخلوي أو لتنشيط الترميم الخلوي للأذيات ولقد أثبتت التجارب أن هذه المحاولات يمكن أن تزيد من الإستجابة للدواء إلا أن محاولة تطبيق هذه التجارب سريرياً واجه صعوبات متعددة وبما أن المقاومة الدوائية السريرية متعددة الأسباب والعوامل ، وبعض هذه العوامل لم تفهم بشكل جيد حتى الآن وبعضها الآخر لم يتم التعرف عليه .

لقد استطاع العالم TSURO أن يجرهن مخبرياً أن حاصرات الكالسيوم Calcium channel blocking مثل الفلوراباميل Verapamil يتركزه العلاجي يمكن أن تثبط عمل البروتين p-glycoprotein ، وبالتالي تمنعه من تأثيره الخافض لتركيز الدواء داخل الخلية وهذا الإكتشاف شجع العلماء على استغلاله سريرياً إلا أنه وجد أن هناك أنواع من البروتين المذكور سابقاً بعضها يتأثر بحاصرات الكالسيوم والآخر لا يتأثر كما أن الجرعة المطلوبة من دواء الـ Verapamil لها سمية عالية ، وتجري الدراسات السريرية للتأكد من قدرة حاصرات الكالسيوم على عكس المقاومة الدوائية للمعدة . وهناك أبحاث أخرى لإكتشاف مواد مثبطة لتأثير البروتين المسمى p-Glyco protein وليس لها آثار جانبية شديدة .

والطريقة العلاجية الأخرى التي يتم بها تعديل المقاومة الدوائية هو استخدام حمض الفوليك Polinic acid مع الفلورويوراسيل فلكي يعطي الفلورويوراسيل تأثيره الدوائي لابد من أن يتحول إلى نيكليوتيد يرتبط مع أنزيم thymidylate synthetase وقوة هذا الارتباط تزداد بشكل ملحوظ إذا إزداد تركيز الـ Reduced Folate داخل الخلية كما وجد أيضاً إن استخدام الفلورويوراسيل مع حمض الفوليك يزيد من معدل الإستجابة وقد يكون ذلك لوجود عدد من الخلايا الورمية المقاومة للفلورويوراسيل ويتم تعديل هذه المقاومة باستخدام حمض الفوليك مع الفلورويوراسيل .

المعالجة الكيميائية المتممة (أو الداعمة)

Adjuvant Chemotherapy

بالتعريف : هي إعطاء للمعالجة الكيميائية بعد استئصال الورم البشري بشكل تام ودون وجود أي بقايا ورمية .

وهي طريقة تم الوصول إليها بعد عدة إكتشافات تجريبية ما بين الخمسينات والستينات من القرن الحالي حين بينت التجارب أن هناك تناسباً عكسياً ما بين الإستجابة للمعالجة الكيميائية في الحالات المبكرة أما في الحالات المتقدمة فإن الإستجابة ضعيفة جداً . كل هذه التجارب شجعت على إيجاد المعالجة الكيميائية المتممة .

ثم بعد ذلك بدأت عدة دراسات سريرية لتحديد فائدة هذه المعالجة في سرطان الجهاز الهضمي والرئة والثدي وفيما عدا سرطان الثدي فإن النتائج كانت غميمة للأمال وكان يعتقد أن السبب يعود إلى استخدام أدوية غير فعالة ثم فيما بعد وفي العقدين الماضيين تم استعمل أنواع عديدة من الأدوية الفعالة في تجارب سريرية وعمرية وتم الحصول على معلومات أساسية تتعلق بالمعالجة المتممة وبالرغم من أن النتائج كانت مشجعة في بعض الحالات مثل ورم ويلمز وسرطان الثدي إلا أنه في معظم السرطانات الصلبة لم تكن النتائج بحجم الآمال التي عقدت عليها .

المعالجة المتممة الحديثة Neo - Adjuvant chemotherapy :

تستحق الذكر هنا حيث عرفت لأول مرة عام ١٩٨٢ وسُميت المعالجة الكيميائية البدئية primary chemotherapy وهي إعطاء للمعالجة الكيميائية قبل المعالجة الموضعية في الأورام المتقدمة موضعياً ، وسوف نستعرض محاسن ومساوئ هذه المعالجة فيما بعد وفي بحث مستقل .

إنه من المهم أن نلاحظ أن معظم الدراسات السريرية والمخبرية اختبرت فعالية

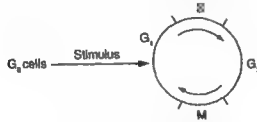
المعالجة الكيميائية للتممة بعد الإستئصال الجراحي علماً بأن المفاهيم الأساسية لهذه المعالجة يمكن أن تطبق بعد العلاجات الموضعية الأخرى مثل المعالجة الشعاعية .

المفاهيم العامة للمعالجة الكيميائية للتممة General concept of Adjacent

: chemotherapy

أ - حركية الخلية : cell kinetics

إن الفهم الشامل لحركية الخلية ولتكاثر الخلايا اليدوية يعتمد من الأسس الهامة لفهم المعالجة الكيميائية للتممة ومنذ اكتشاف دورة حياة الخلية عام ١٩٥١ تعاقبت الأبحاث



شكل رقم ٢ دورة حياة الخلية

المتعددة التي سلطت الضوء على حركية الخلية وتتألف دورة حياة الخلية من عدة أطوار وهي طور التركيب S - طور ما بعد التركيب G₂ - طور الإنقسام M وطور الراحة G₁ (طور ما بعد الإنقسام) ، أما الطور G₀ فيتكون من خلايا غير تكاثرية ولكن تحت التنبيه المناسب يمكن أن تتكاثر بالإنقسام الخلوي .

معظم التجمعات الخلوية تتكون من خلايا تكاثرية وأخرى غير تكاثرية ولكن تحت تأثير بعض المنبهات يمكن لبعضها أن تصبح تكاثرية بينما الباقي لا يتأثر بالمنبهات وتبقى بحالة غير تكاثرية وإن نسبة الخلايا التكاثرية بالنسبة للعدد الكلي للخلايا يدعى (Growth Fraction) .

إن الخلايا الجذعية (Stem cell) هي الخلايا ذات القدرة غير المحدودة على التكاثر وهي توجد في النسيج السليمة وتشير الدراسات على تواجدها في النسيج الخبيثة أيضاً وفي هذه الحالة يمكن أن تهاجر لتشكل النقائل ولقد أثبتت الدراسات المعبرية

على أنه في الأورام الخبيثة نسبة قليلة جداً من الخلايا أقل من ١٪ تكون خلايا جذعية أو (clonogenic) .

ب - نمو الورم وموت الخلايا : Tumor Growth and Death

قام الباحثون وخاصة من المعهد الجنوبي للبحوث والمعهد الوطني للسرطان على زراعة خلايا إيبضاض الدم (L1210) في القتران ثم وصلو إلى الملاحظات التالية :

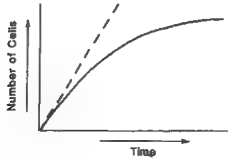
١ - أن نسبة مئوية ثابتة تقريباً من الخلايا الخبيثة تموت بعد جرعة معينة من الدواء الفعال .

٢ - أن خلية واحدة خبيثة كافية لأن تؤدي للموت .

٣ - أن هناك علاقة ما بين الجرعة والاستجابة من قبل الخلايا الورمية تجاه دواء معين فعال .

٤ - نتيجة المعالجة النهائية تتأثر بعدد الخلايا الورمية .

إن الـ Growth Fraction بالنسبة للخلايا الإيبضاضية في هذه التجربة يكون ١٠٠٪ ، وبالتالي فإن غطاء النمو في هذه الحالة يكون أسياً بينما في الكثير من الأورام عند الإنسان والحيوان تأخذ غمطاً آخراً للنمو وهو غمط كوميريس وعلى عكس النمط



شكل رقم ٣ يبين أنماط نمو الورم (الخط المتعرج غمط كوميريس والخط المقطع النمط الأسى)

الأسّي الذي يكون فيه الـ Growth Fraction ثابت أما في نمط كومبورتس يزداد الـ Growth Fraction حتى يصل إلى قيمته الأعظمية عندما يبلغ حجم الورم ٣٧٪ من حجمه الأعظمي .

إن الدراسات المخبرية المختلفة افترضت عدة مفاهيم أخرى فيما يتعلق بتطور ونمو الورم منها :

١ - زيادة تقدم الورم يقل الـ Growth Fraction وتقل أيضاً حساسية الورم للأدوية المضادة للإستقلاب بينما يزداد زمن التضاعف .

٢ - بتقص كتلة الورم فإن الـ Growth Fraction للبقايا الورمية يزداد .

٣ - الأورام التي تنمو بسرعة أكثر حساسية للمعالجة الكيميائية .

٤ - المعالجة الكيميائية فعالة في الأورام الصغيرة والمتشرة أكثر من الأورام الصلبة ذات الحجم الكبير .

لقد بين العالم سكيور أن زمن التضاعف ذو قيمة ثابتة إلا أنه من المهم أن نعرف أن زمن التضاعف لا يعكس تماماً معدل تكاثر الخلايا فمثلاً من الممكن أن يكون للورم معدل عالي من ضياع الخلايا (Cell loss) وقد يترافق بمعدل عالي للتكاثر وبالتالي فإن زمن التضاعف لا يتناسب مع الخلايا الناتجة عن التكاثر ولذلك فإن الأورام بطيئة النمو لاتعني أن لها Growth Fraction منخفض وهذا ما يعكس أحياناً الإستجابة غير المتوقعة لبعض الأورام ذات الزمن الطويل للتضاعف .

جـ - الأدوية : drugs

بالرغم من أننا سوف نستعرض خصائص الأدوية المضادة للسرطان في بحث مفصل إلا أنه من المهم أن نذكر هنا أن أحد العوامل الهامة في فعالية المعالجة الكيميائية المتبعة هو إنتقاء الدواء المضاد للسرطان فالعديد من هذه الأدوية تعمل على طور معين من دورة حياة الخلية أما بعض الأدوية الأخرى فتؤثر على الخلايا التكاثرية وغير التكاثرية ولذلك فإن تأثير الدواء وسميته يتأثر بشكل ملحوظ ليس فقط بكون الخلية حساسة

لهذا الدواء وإنما بدورة حياة الخلية أيضاً .

إن من الضروري أن نلاحظ أن فعالية الدواء في المعالجة المتممة لا يعتمد على فعاليته في معالجة الحالات المتقدمة من الورم وإنما بشكل عام يمكن القول أن الأدوية الفعالة في المعالجة المتممة تميل عادة لأن تكون فعالة في الحالات الورمية المتقدمة والأدوية المستخدمة في المعالجة المتممة يجب أن تكون قادرة على السيطرة على النقائل البعيدة ويجب أن تمنع النمو للورم أيضاً .

العوامل التي تؤثر على الإستجابة : Factors influencing Response

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على الإستجابة في المعالجة الكيميائية تم التوصل إليها من خلال التجارب المخبرية على الحيوانات وسوف نستعرضها فيما يلي:

١- عوامل متعلقة بالورم ،

كما ذكرنا سابقاً فإن من أهم مبادئ المعالجة الكيميائية المتممة هي العلاقة العكسية ما بين عدد الخلايا الورمية والإستجابة للمعالجة الكيميائية ولقد افترضت الدراسات المختلفة أنه :

- أ - هناك علاقة عكسية بين نسبة الشفاء وكتلة الورم في وقت إجراء العمل الجراحي .
- ب - أن هناك تناسب طردي ما بين حجم الورم ونسبة الإصابة بالنقائل البعيدة .
- ج - هناك علاقة مباشرة ما بين حجم الورم عند إجراء العمل الجراحي وإمكانية الشفاء باستخدام المعالجة الكيميائية للمتممة ولكن من المهم أن نذكر أن الأورام المختلفة نسبياً لا تنتقل إلى البعد بنفس النسبة فبعض الأورام الكبيرة مثل (الميلانوم B 16) قد تشفى بالجراحة فقط أو بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية بينما بعض الأورام الأخرى وبمساعدة الجسم لتشفى وبأي وسيلة علاجية .

٢ - الجرعة الدوائية : Dose

إن الجرعة الدوائية أو كثافتها (الجرعة في واحدة الزمن) لها أهمية كبيرة في الإستجابة للمعالجة الكيميائية للأورام المتقدمة أو المتممة ولقد أثبتت الدراسات المخبرية المختلفة أهمية إعطاء الدواء بجرعته الأعظمية وإن أي إنقاص من هذه الجرعة سوف يؤدي إلى

الإقلال من تأثير الدواء فمثلاً في السرطانة الغدية للثدي عند الفئران فإن إنقاص جرعة السيكلوفوسفاميد والـ CCNU إلى ٣٣٪ في المعالجة المتممة يؤدي إلى انخفاض معدل الشفاء من أكثر من ٨٠٪ إلى أقل من ٥٠٪ ويقلل من معدل حياة الحيوان أيضاً .

٢. المشاركة الدوائية أو استخدام دواء واحد .

لقد أثبتت التجارب على أن استخدام المشاركة الدوائية أكثر فعالية من استخدام دواء وحيد ولكن فعالية هذه المشاركة تتعلق أيضاً بمعدل التكاثر في الورم وفعالية كل دواء على حدة وطريقة إعطاء المشاركة الدوائية .

٤. نمط إعطاء الدواء Schedule of drug Administration .

يمكن أن تعطى للمعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي أو بعده ويمكن أيضاً أن تعطى هذه المعالجة قبل أو بعد المعالجة الشعاعية إلا أن معظم الدراسات والتجارب المخبرية أثبتت على أن الجراحة هي العلاج الموضوعي الأساسي كما بينت هذه الدراسات على فعالية المعالجة الكيميائية المتممة إذا أعطيت بعد ٥ أيام من العمل الجراحي ، بينما بينت بعض الدراسات الأخرى على الفائدة الكبيرة الناجمة عن إعطاء المعالجة المتممة قبل العمل الجراحي .

أما معدل الحياة فيمكن أن يتأثر بوقت إعطاء للمعالجة الكيميائية (قبل الجراحة - بنفس وقت الجراحة - بعد الجراحة) ، كما لوحظ أن هذه المعالجة الكيميائية والفواصل الزمنية فيما بين الجرعات تؤثر على فعالية المعالجة الكيميائية المتممة .

٥. المقاومة الدوائية Drug Resistance :

إن المقاومة الدوائية من العوامل المهمة للموتة على فعالية المعالجة الكيميائية المتممة وهذه المقاومة يمكن أن تكون مؤقتة أو دائمة .

المقاومة المؤقتة :

وتنجم عن الخصائص التكاثرية للخلية التي تقلل من حساسية الخلية الورمية للدواء أو تنجم عن نقص فيزيولوجي في تعرض هذه الخلية للدواء أما المقاومة الدائمة فهي التي تنجم عن الطفرة وقد تكون هذه للمقاومة لدواء وحيد أو لعدة أدوية .

سمية المعالجة الكيميائية الداعمة Toxicity of Adjuvant therapy :

إن السمية الناجمة عن المعالجة الكيميائية المتممة قضية هامة جداً إذ تبين أن هذه السمية هي أحد العوامل التي تحد من جرعة الدواء (Dose limiting Factor) وهل الفائدة الناجمة عن هذه المعالجة تستحق أن يكون الثمن هو السمية الزائدة ؟ وبالرغم من أن معظم الآثار الجانبية للمعالجة الكيميائية هي آثار عابرة وجيدة التحمل من قبل المريض " تساقط الشعر - اضطرابات هضمية - تثبط نقي العظم " . ولكن يمكن حدوث الآثار المزمنة " مثل السمية على العضلة القلبية " وكذلك يمكن أن تترافق هذه الآثار بالوفاة وزيادة امكانية حدوث السرطانات الأخرى إذ أثبتت العديد من الأدوية المضادة للسرطان قدرتها على إحداث سرطان في الحيوانات أما عند الإنسان فلقد أظهرت عدت دراسات حول المعالجة المتممة أن هناك زيادة في إمكانية حدوث أورام خبيثة أخرى .

ففي سرطان الثدي سجل العالم " فيشر Fisher ٢٧ حالة ابيضاض دم في ٥٢٩٩ مريضة عولجت بالمعالجة المتممة حوالي ٠,٥ ٪ بالأنظمة العلاجية الحاسوبية على L-Phenylalanine Mustard وعدة دراسات أخرى تثبت زيادة إمكانية حدوث ابيضاض دم في المعالجة المتممة وباستخدام أدوية أخرى مثل ثيوتيبيثا (thiotepe) - سيكلوفوسفاميد - كلورامبوسيل والخرذل الآزوتي . وفي النهاية نؤكد على أن معرفة سمية المعالجة وطرق التغلب عليها لا يمكن أن تهمل وخاصة في المعالجة الكيميائية المتممة .

المعالجة الكيميائية المتممة بعد العمل الجراحي مباشرة perlo preative therapy :

إن الوقت المناسب لإعطاء المعالجة المتممة لا يزال غير معروفاً إلا أن معظم الباحثين يفضل إعطاء هذه المعالجة بعد ٤ أو ٦ أسابيع من العمل الجراحي وأن إعطاء هذه المعالجة الكيميائية للمتممة بعد العمل الجراحي مباشرة يواجه عدة صعوبات منها :
أ - الآثار الجانبية السمية الحادة للأدوية المضادة للسرطان يمكن أن تزيد من الاستلاطات

الثانية للعمل الجراحي كالاتان والألم الشديد .

٢ - تأخر في شفاء الندبة الجراحية ويمكن أن يتأثر ذلك بنوع الدواء المستخدم .

٣ - هذا النوع من المعالجة يتطلب تعاوناً تاماً ما بين اختصاصي الأورام والجراح ويحتاج لعناية تمريضية خاصة وذلك ما يصعب تحقيقه في كثير من الأحيان .

وبالرغم من كل هذه الصعوبات إلا أن هناك تجارب سريرية عديدة أجريت لإظهار فائدة هذه المعالجة ومن هذه الدراسات الدراسة الاسكتندنافية حول المعالجة المتتمة بعد العمل الجراحي مباشرة في سرطان الثدي حيث استخدم في المجموعة الأولى من هذه الدراسة السيكلوفوسفاميد ولمدة ٦ أيام أما المجموعة الثانية فلم تعطى أي علاج ولوحظ أن هناك تحسن في الفترة الزمنية الخالية من النكس في المجموعة التي أعطيت المعالجة بالميكلفوسفاميد .

وفي دراسة اسكتندنافية أخرى جرى مقارنة استخدام معالجة بالمشاركة الدوائية وبعد العمل الجراحي مباشرة أو استخدام هذه المعالجة لمدة سنة كاملة عند المريضات بسرطان الثدي في حال إصابة العقد الأبطية ولقد لوحظ إزدياد في الفترة الزمنية الخالية من النكس Relaps - Free survival في المجموعة المعالجة لمدة سنة كاملة أما إعطاء المعالجة الكيميائية المتتمة بعد العمل الجراحي مباشرة في الأورام الأخرى مثل سرطان الرئة غير صغيرة الخلايا Non Small cell lung cancer وسرطان الكولون فلم تبدي أي تحسن بالتائج وبالرغم من أن هناك أدلة واضحة على الفائدة السريرية للمعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي مباشرة إلا أنها تحتاج للدراسات سريرية أخرى لتحديد الأدوية المؤثرة ولإظهار فعالية هذه المعالجة .

المعالجة الكيميائية المتتمة البدئية " أو المعالجة الحديثة " Neo - Adjuvant : chemotherapy

المعالجة البدئية عادة ما تستخدم في معالجة سرطانات الأطفال الصلبة ولقد أصبح استخدامها أكثر شيوعاً في سرطانات الكبار في الوقت الحاضر وفائدة هذه المعالجة

ليس فقط السيطرة على النقائل المجهرية بل وعلى الورم البدئي أيضاً ولقد أثبتت عدة تجارب سريرية على زيادة معدل الشفاء بالمقارنة مع المعالجة المتممة التالية للعمل الجراحي أما العوامل المؤثرة على فعالية هذه المعالجة فهي نفسها المؤثرة على المعالجة الداعمة بشكل عام ومن الفوائد الأخرى لهذه المعالجة السيطرة على الورم البدئي وبالتالي يمكن أن تكون الجراحة محافظة والمعالجة الشعاعية محدود ضيقة وهذا مهم جداً في أورام الرأس والعنق والسااركومات حيث تكون النتائج التجميلية والوظيفية للعلاج أفضل .

والفائدة الأخرى أيضاً هي أن إعطاء الدواء قبل العمل الجراحي يؤمن توزيع جيد لهذا الدواء إذ تكون الأوعية المغذية للورم سليمة وغير متعرضة للأذية الشعاعية والجراحية .

ويمكن أيضاً أن تزيد الأدوية المستخدمة في المعالجة الكيميائية قبل إعطاء المعالجة الشعاعية من حساسية الخلية للأشعة .

وأخيراً يمكن لهذه الطريقة العلاجية تقسيم التأثير الحيوي والتشريحي المرضي للمعالجة الكيميائية على الورم بعد استئصاله جراحياً .

- أما الآثار الجانبية لهذه الطريقة من المعالجة فهي :

١ - زيادة سمية العلاجات التالية .

٢ - في حالة عدم مقدرة المعالجة الدوائية على إحداث تراجع للورم فيمكن أن يكون هناك نمواً زائداً للورم غير ملاحظ سريرياً .

٣ - عدم الاستفادة من زيادة حركية النقائل المجهرية بعد العمل الجراحي وبالتالي تكون أكثر حساسية للمعالجة الكيميائية .

وبالرغم من هذه المساوئ فإن المعالجة البدئية تبشر بالأمل الكبير في نجاح المعالجة للعنيد من الأورام الصلبة .

فائدة مثبتة ومحددة	فائدة ممكنة	لا يوجد فائدة أكيدة
سرطان الثدي	سرطان الرئة صغير الخلايا (Sclc)	سرطان البنكرياس
أورام الخلايا المولدة في المبيض ovarian germ cell tumor	سرطان الرأس والعنق	سرطان المعدة
الفرن العظمي osteosarcoma	سرطان الرئة غير صغير الخلايا (Nslc)	سرطان عنق الرحم
سرطان الكولون والمستقيم	ساركوما النسيج الرخوة	الميلاتوم
سرطان الشرج	سرطان المثانة	سرطان الخصية
سرطانات الأطفال (ويلمز اويتمغ - ورم الأرومات العصية والفرن العضلي المعطوط)	سرطان للرئ	

جدول رقم (٤) يبين دور للمعالجة الكيميائية الداعمة في السرطانات الصلبة عند الإنسان.

المعالجة الكيميائية بالمشاركة Combination Chemotherapy

بدأت المعالجة الكيميائية خلال الحرب العالمية الثانية وكتيجة لتجارب العلماء كودمان Goodman - وينتروب Wintrobe وداميشيك Dameshek في معالجة داء هودجكن باستخدام دواء Mechlore thamine وفي السنوات العشر التالية عولج الكثير من الأورام الخبيثة وبعدة أدوية ولكن النتائج كانت غنية للأمال والإستعابة للمعالجة كانت مؤقتة ، هذا العهد من المعالجة الكيميائية كان يقوم على فرضيات تفسر آلية عمل الأدوية المتوفرة آنذاك والتي كان معظمها غير فعال إذا استخدم بمفرده وإذا استخدم مع أدوية أخرى فيترافق ذلك مع سمية زائدة للمعالجة ولقد أطلق العالم Devita على هذه المرحلة من المعالجة الكيميائية (اسم المرحلة التجريبية (period of empiricism) ثم دخلت المعالجة الكيميائية بعد ذلك مرحلة التحريب المستنير (enlightened empiricism) (١٩٦٠ - ١٩٧٥) .

تميزت هذه المرحلة بدراسات العالم سكير وزملاؤه عن المعالجة الكيميائية ونمو الورم والتي أضافت كثيراً من المعلومات عن حيوية الورم ووضعت الأسس النظرية للمشاركة الدوائية وباستخدام هذه المبادئ أصبح من الممكن نظرياً إحداث المجهود التام بالمعالجة الكيميائية بالمشاركة كما أن التحسن للمحفوظ في معدل الحياة في حالات ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وداء هودجكن كان أحد نتائج هذه المرحلة .

إن من المبادئ الأخرى لإستخدام للمشاركة الدوائية هي الإستفادة من الفروق الكيميائية الحيوية ما بين الخلية السليمة والخلية السرطانية وفي هذه المرحلة أيضاً توصل العالم sartorelli لأحد الأسس الهامة للمشاركة الدوائية ألا وهو مفهوم التضاد Synergism ما بين الأدوية المختلفة التي تعمل على طرق إستقلالية مختلفة أو أنها تعمل على مواقع مختلفة من نفس الطريق وتتعاون هذه الأدوية على تثبيط انتاج العناصر الخلووية الهامة بالتالي لموت الخلية وتطور الأسس الحيوية الكيميائية للمشاركة الدوائية

م: التوصيل، لعدة آليات لعمل هذه المشاركة منها :

١ - القفل المتتالي Sequential : أو تثبيط أنزيمين أو أكثر التي تلعب دور الوسيط في إنتاج المستقبلات الخلوية الهامة ومثال على هذه الآلية هي المشاركة ما بين الهيدروكسي يوريا hydroxyurea (المثبط لخميرة Ribonucleotide reductase) ودواء الستياراين ara-c المثبط لخميرة (أنزيم) DNA polymerase .

٢ - القفل المتزامن Concurrent blockade : أو تثبيط طريقين متوازيين لتركيب المستقبلات الهامة .

٣ - التثبيط التكملي complementary inhibition : أو التداخل مع عمليتين كيميائيتين حيوية مرتبطتين ومثال عليها استخدام دواء daunorubicin ودواء (ara-c) المثبط لخميرة DNA polymerase في أبيضاض الدم الحاد غير اللمفاوي وهي عملية تداخل ما بين عملية تركيب وترميم الحمض النووي DNA .

إن الأنظمة العلاجية التي اعتمدت على هذه الآليات لم تؤدي إلى إيجاد مشاركات ناجحة على الرغم من أن المشاركة ما بين الستياراين (ara-c) ودواء 6-thioguanine في علاج الإبيضاض الحاد غير اللمفاوي كانت من المشاركات الناجحة التي اعتمدت على تلك الآليات (قبل استخدام مركبات الأنتراسيكلين) .

المفاهيم الحديثة للمشاركة الدوائية :

إن المفاهيم المهمة التي ساهمت في وضع أسس المعالجة بالمشاركة الدوائية هي المقاومة الدوائية للخلايا الورمية والتي سوف نتعرض لها في بحث قادم في هذا الكتاب إلا أنه يمكن القول باختصار أن هذه المقاومة الدوائية للخلايا الورمية لوحظت منذ سنوات طويلة ولقد حاول العلان كولدي وكوللمان أن يفسرا ملاحظتهما للتغير الحيوي الكيميائي الذي يجعل الخلايا أقل حساسية للمعالجة الكيميائية التي كانت فعالة في وقت سابق وفي أبحاثهما الحديثة وضع هذان العلان مفاهيم جديدة تصنف بشكل أوضح المقاومة الدوائية ومن هذه المفاهيم هي العلاقة ما بين المقاومة الدوائية ونمو الورم

حيث لوحظ أنه في المراحل المبكرة للورم تكون نسبة الخلايا المقاومة ضئيلة وكلما زاد نمو الورم وبالتالي عدد الخلايا الورمية ازدادت نسبة الخلايا المقاومة للدواء وهذه المفاهيم اعتمدت على الافتراض القائل أن وجود المقاومة الدوائية يعتبر سبباً هاماً لفشل المعالجة الموجهة ضد الورم وكلما تمكنا من التخلص المبكر من الخلايا الحساسة للمعالجة كلما قلت نسبة حدوث المقاومة الدوائية وبالتالي يمكن زيادة نسبة الشفاء .

هذه المفاهيم والملاحظات السريرية قادت العالمان كولدي وكوليمان إلى إيجاد مشاركات دوائية فعالة حيث تقل نسبة المقاومة الدوائية باستخدام أدوية متعددة كل واحد من هذه الأدوية يعمل بآلية مستقلة ويمكن أن نشير هنا إلى ملاحظة العالم Frei حول استخدام الأدوية غير المتشابهة بالسمية *non overlapping toxicity* التي تعبر عن الأسس الهامة لنجاح المشاركة الدوائية الموجهة لعلاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال حيث أشار إلى أن الأدوية المختلفة في آلية التأثير وفي السمية يمكن أن تعطي تأثيراً متعاضداً *Synergistic effect* .

أما الأدوية ذات السمية الواحدة فلا يمكن استخدامها مع بعض إلا بعد انقاص الجرعة وبالتالي تكون الإستجابة ضعيفة ولقد اعتمد هذا المفهوم في معظم المشاركات الدوائية إلا إنه يتم حديثاً إعطاء الأدوية وجرعات كاملة على الرغم من تأثيراتها الجانبية الخطيرة على المريض كوسيلة حديثة فعالة في المشاركة الدوائية وسوف نستعرضها في بحث قادم .

يمكن أن نلخص فترة التحريب للمستمر *enlightened empiricism* هي الفترة التي تم فيها تطوير الأسس العلمية للمشاركة الكيميائية حيث تم التوصل لعدة مبادئ اشتقت إما من خصائص الأدوية المستخلصة أو من حيوية الورم وبشكل عام يمكن القول أن الأدوية المستخلصة كانت تتداخل مع عملية تشكّل الـ DNA أو تعمل على تثبيط تركيب النيكلويدات والأدوية التي تستخدم في المشاركات الدوائية يجب أن تكون فعالة إذا استخدمت بمفردها ويجب أن تعمل بالآليات مختلفة وليس لها سمية

متشابهة أو مشتركة ومن المبادئ الهامة الأخرى هو انتقاء أدوية تعمل بشكل متعاضد.

أما هدف انتقاء هذه الميزات في الأدوية المستخدمة هو زيادة معدل موت الخلية الورمية في وقت يكون حجم الورم فيه صغيراً وذلك لزيادة معدل الشفاء ومن المبادئ الهامة التي استندت على حركية الخلية هو إعطاء الأدوية بفترات مختلفة وذلك لقتل الخلايا الورمية التي تدخل في الأطوار المختلفة لدورة حياة الخلية .

ويمكن أيضاً إعطاء الدواء بشكل متزامن مع الطور الذي تكون فيه الخلية أكثر حساسية للدواء ويمكن أن نطلق على العهد الذي يمتد من عام ١٩٧٥ وحتى وقتنا هذا اسم عهد التجربة العلمية Scientific empiricism وتميز هذا العهد بالمفاهيم التي توصل إليها العالمان Dainon و Cadman من مفاهيم علمية عن التعاضد الحيوي الكيميائي التي ساهمت في تطوير المشاركات الكيميائية وقد بين هذان العالمان على أن هناك طريقتين استقلايين الأول وهو البدئي وهو عبارة عن تثبيط الطريق الاستقلابي ويحدث داخل النواة بواسطة تثبيط أحد نواتج الاستقلاب بإبطال عمل أنزيمين وبشكل متتالي وإن استخدام مثبطين غير متنافسين يؤثران على أنزيم واحد أو تثبيط طريقتين استقلايين يؤديان إلى ناتج واحد يؤدي لمستوى عال من التثبيط أو لزيادة تحول الدواء إلى شكله الفعال .

أما الطريق الثاني وهو الطريق الثانوي ويدعى تثبيط المجزئات الكبيرة Macro Molecule inhibition ويتضمن تثبيط تشكّل الـ DNA ويمكن أن نلخص هذا البحث بمايلي إن المشاركة الكيميائية قد تطورت من التجربة إلى أسلوب علاجي علمي ومفاهيم هذه المشاركة تنحّت عن دراسات وتجارب على مدى سنين عديدة وأهم مبادئ المشاركة الدوائية :

١ - التعاضد الكيميائي الحيوي

٢ - حركية الخلية الورمية

- ٣ - موت الخلية الجزئي Fractional cell kill
- ٤ - الجرعة الدوائية
- ٥ - تركيز الجرعة والجرعة والكلفة
- ٦ - عدم وجود سمية مشتركة للأدوية المستخدمة
- ٧ - استخدام عناصر دوائية فعالة
- ٨ - المقاومة الدوائية للخلية الورمية
- ٩ - عدم استخدام عناصر دوائية لها مقاومة متشابهة non - cross - Resistant agents
- ١٠ - إتخاذ المريض .

عوامل النمو الدموية Hematopoietic Growth Factors

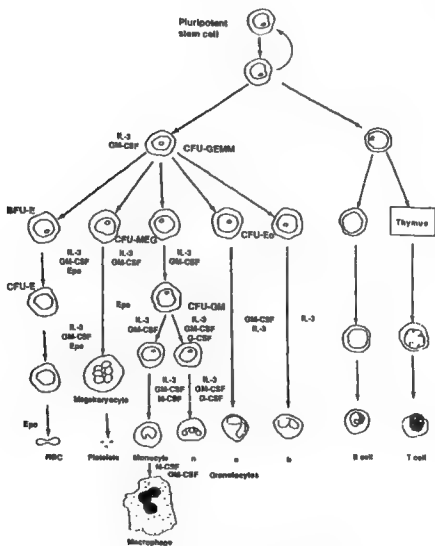
وهي عبارة عن بروتينات سكرية Glyco protein تنظم تطور الخلايا الدموية وتلعب حديثاً دوراً هاماً في معالجة الأورام بالرغم من حداثة استخدامها السريري إلا أنها تمكنت من تحسين نتائج المعالجة الكيميائية وذلك لدورها في الإقلال من تثبيط نقي العظم الناتج عن هذه المعالجة وسوف نستعرض في هذا البحث بشيء من التفصيل هذه العوامل وآلية تأثيرها واستخداماتها السريرية .

لمحة عامة :

إن الرواد الأوائل من الباحثين استطاعوا أن يثبتوا قدرة الخلايا الدموية السلفية progenitor hematopoietic cell على إنتاج خلايا دموية ودرجات مختلفة من النضج ولقد لوحظ أنه عند الفأر الذي تلقى جرعة شعاعية قاتلة وعند زرع نقي العظم له بأنه يمكن أن تتشكل مجموعات خلوية ومستعمرات colonies في طحال هذا الفأر وهذه المستعمرات تشابه نسيجياً الجزر الخلوية الصغيرة من الخلايا الدموية ودرجات مختلفة من النضج .

عدد الخلايا التي تستطيع أن تكون مثل هذه المستعمرات تدعى الواحدات المكونة للمستعمرة (CFUs) Colony Forming Units وبشكل عام فإنه كل ١٠^٥ خلية منوأة محقونة تؤدي لتشكيل مستعمرة colony تظهر عادة في الطحال وفي تجارب تالية تم إثبات أن هناك عوامل قابلة للإذلال يمكن أن تنب الخلايا في نقي العظم لإنتاج المستعمرات الخلوية ، فمثلاً عند زراعة الخلايا في نقي العظم في الأوساط الحارية على الأغرة (agar) فإنه يمكن أن تتشكل المستعمرات الخلوية (كل واحدة مكونة من أكثر من ٥٠ خلية) وتكون الخلايا المحيية هي للسيطرة لذلك تسمى الواحدات المكونة للخلايا المحيية (CFUs) Colony Forming Units وكذلك الواحدات المكونة

للخلايا الوحيدة النواة والبالعات (CFU - M)
 Colony Forming Unit - Erythro cytes الحمراء
 Macrophage والواحدات المكونة للخلايا الحمراء
 وأطلق عليها جميعاً العوامل المنبهة للمستعمرات (CSF)
 أو Colony Stimulating Factors عوامل النمو الدموية وهي العوامل التي تحت على تشكل الخلايا الدموية في المختبر وفي داخل الجسم .



شكل رقم ٤ : يبين التفاعلات ما بين عوامل النمو الدموية

التثريب الوريدي المستمر لعوامل النمو الدموية الإنسانية Continuous
infusion of (rh GM - CSF)

هناك عدة دراسات أجريت لدراسة تأثير إعطاء العوامل المنبهة للمستعمرات (rhGM - CSF) عن طريق الوريد وملاحظة التغيرات الدموية التي حدثت وفي هذه الدراسات تم حقن الحيوان بهذه العوامل وبثريب وريدي مستمر لمدة ٧ - ١٠ أيام وبجرعة (١ إلى ٢ × ١٠^٧ وحدة) كل يوم ولمدة ٧ أيام وكانت النتيجة هي زيادة كبيرة (أكثر بـ ٧ مرات من القيم الوسطية قبل الحقن) في عدد الكريات البيض ودراسة نقي العظم أظهرت زيادة في الخلوية وتحدث هذه الزيادة في الكريات البيض في اليوم ١ - ٣ من بدء العلاج ويستمر خلال مدة إعطاء الدواء وتشمل الزيادة كل أنواع الكريات البيض على الرغم من أن أكثر الكريات البيض زيادة هي محبات الحامض أما الصفائح الدموية فلا يطرأ عليها أي تبدل ولقد أثبتت عدة دراسات على أنه يمكن ملاحظة ارتفاع الكريات الشبكية في بعض الأحيان .

إعطاء عوامل النمو الدموية (rh GM - CSF) حقناً تحت الجلد :

لقد أثبتت الدراسات الحديثة على أن إعطاء (rh GM - CSF) حقناً تحت الجلد يؤدي إلى زيادة واضحة في عدد الكريات البيض والجرعة الدوائية تتراوح ما بين ١ إلى ١٠ ميكرو غرام / كغ إما كجرعة وحيدة أو مقسمة على دفعتين في اليوم والواحد ولمدة تتراوح ما بين ٧ و ١٤ يوم ولوحظ أن التأثير الدوائي في هذه الحالة مماثل للتأثير الناجم عن إعطاء الدواء بالتثريب الوريدي المستمر إلا أنه لوحظ ارتفاع فوري في عدد الصفائح الدموية عند الحيوانات في حالة الحقن تحت الجلد وتفسر هذا الفرق بين طريقتي الحقن لايزال يحتاج للدراسة كما أن تحمل الدواء عند إعطائه تحت الجلد جيد مع ارتكاسات جلدية موضعية قليلة .

- تأثير الـ (rh GM - CSF) على الصورة الدموية في حالة المعالجة الكيميائية الموافقة مع زرع نقي العظم :

هناك العديد من الباحثين قاموا بدراسة تأثير عوامل النمو (rh GM - CSF) على الحيوانات بعد تعرضها لجرعات عالية من المعالجة الكيميائية مع أو بدون زرع نقي العظم ومن هؤلاء الباحثين العالم Nienhuis وزملاؤه حيث أجرى دراسة هامة حول إعطاء عوامل النمو في زرع نقي العظم عند الحيوانات وقد تم في هذه الدراسة إعطاء عوامل النمو بطريقتين :

أ - إعطاؤها على عدة أيام قبل وبعد الزرع .

ب - إعطاؤها فقط بعد إجراء الزرع .

إن عملية زرع نقي العظم تسبق بتشعيع كامل الجسم Total body irradiation حيث يتم إعطاء ١٢٠٠ راد تعطى بمعدل ١٢ راد / بالدقيقة وبعد ذلك يتم حقن الحيوان من ٢ - ٥ × ١٠^٨ خلية / كغ ثم يخضع حيوان للعناية المركزة بعد ذلك . في الحيوانات التي عولجت بعوامل النمو (rh GM - CSF) يرتفع تعداد المعتدلات إلى ١٠٠٠ كرية / مم^٣ في اليوم الثامن أو التاسع بعد الزرع بينما عند الحيوانات التي لم تعطى عوامل النمو فإن ذلك يحتاج إلى ١٧ - ٢٤ يوم . أما أهم الآثار الجانبية الملاحظة عند إعطاء عوامل النمو فهي انخفاض البومين المصل وذمة في الأطراف - الإسهال وانخفاض بوتاسيوم المصل وجميعها تراجع بعد إيقاف الدواء .

الدراسات السريرية لاستخدام عوامل النمو عند الإنسان :

لقد تم خلال السنتين الماضيتين إنجاز مجموعة من الدراسات السريرية عن استخدام عوامل النمو عند الإنسان وفي هذا البحث سوف نستعرض بعض هذه الدراسات التي تبحث في تأثير درجة الأمان لهذه العوامل كما بحثت في التوجهات المستقبلية لاستخدام هذه العوامل :

١. عوامل النمو (rh GM - CSF) في عوز للمناعة المكتسب (AIDS) .

العالم غرومان (Groo pman) كان أول من جرب استخدام عوامل النمو عند مريض من مرضى الإيدز المصابين بنقص في الكريات البيض حيث تلقى هؤلاء المرضى أولاً جرعة وريدية من عوامل النمو ثم بعد ٤٨ ساعة تم إعطاء هذه العوامل على مدى ١٤ يوم وبترتيب وريدي مستمر وجرعة يديعة ١,٢ × ١٠^٢ وحدة / كغ في اليوم ثم تزداد تدريجياً حتى ٢ × ١٠^٤ وحدة / كغ .

ولقد بينت هذه الدراسة على أن عوامل النمو (rh GM - CSF) يمكن أن تؤدي لزيادة في الكريات البيض وهذه الزيادة معتمدة على الجرعة الدوائية .

أما الآثار الجانبية فهي حمى بسيطة - الآلام العضلية - التهاب الوريد والتوهج Flushing ومن هذه الدراسة تم الاستنتاج إلى إن عوامل النمو (rh GM - CSF) فعالة حيويًا في رفع الكريات البيض للطبيعي في مرض الإيدز وأنها جيدة التحمل أما بالنسبة لنقي العظم فيلاحظ زيادة في الخلوية بعد إعطاء هذه العوامل وبشكل خاص يلاحظ ارتفاع الحمضات أما الخضاب والصفائح والشبكيات فلا تتغير خلال المعالجة .

إن إعطاء عوامل النمو في مرضى متلازمة عوز للمناعة المكتسب أثبت أنه قادر على تصحيح النقص الوظيفي في المعتدلات والدراسات قائمة لتقييم الفائدة السريرية من هذه الخاصية في مرضى الإيدز .

هناك العديد من الدراسات الحالية تحاول دراسة إعطاء (rh GM - CSF) حقناً تحت الجلد في مرضى الإيدز حيث يتم إعطاء المرضى جرعة يومية تتراوح ما بين ٢,٥ وحتى ٨ ميكروغرام لكل غرام من الوزن لمدة ٦ أشهر والنتائج الأولية تشير إلى ارتفاع في الكريات البيض لدى جميع المرضى لمستوى أكثر بثلاث مرات من مستواها قبل المعالجة خلال الست أسابيع من المعالجة كما لوحظ علاقة هذا الارتفاع في الكريات البيض مع الجرعة المستخدمة .

٢. عوامل النمو (rh GM - CSF) في متلازمة عسر التصنع النقوي Myelo dysplastic Syndrom :

في دراسة أجراها العالم vodhanaraj تم إعطاء عوامل النمو (ثنائي مرضى مصابين بعسر التصنع النقوي ومعالجين سابقاً بعلّة وسائل منها زرع نقي العظم وبالمشاركة الدوائية ara - c + daunorubicin وبأدوية أخرى من مجموعة العوامل المقلونة alkylating agents تم إعطاء الـ (rh GM - CSF) بتثريب وريد مستمر ولمدة أسبوعين ثم توقف المعالجة لمدة اسبوعين يكرر العلاج كل ٢٨ يوم أما الجرعة الدوائية فتتراوح ما بين ٣٠٠ - ٥٠٠ ميكروغرام / م٢ من مساحة الجسم ولقد أظهرت النتائج الأساسية لهذه الدراسة ازدياداً واضحاً في تعداد الكريات البيض ولوحظ ازدياد تعداد الصفائح والشبكيات أيضاً عند ٣٧٪ من المرضى بحيث استغنى هؤلاء المرضى عن نقل الصفائح والدم أما دراسة نقي العظم فقد أظهرت ازدياد في الخلوية وتراجع في عدد الأروميّات (Blasts) والنتيجة الهامة لهذه الدراسة هي أن الـ (rh GM - CSF) قادرة على تنبيه الأنسجة المكونة للدم بشكل واضح مما يؤدي إلى تحسن الصورة الدموية وفي فترة قصيرة .

٢. عوامل النمو (rh GM - CSF) مع للعالجة الكيميائية :

لقد استخدمت عوامل النمو (rh GM - CSF) لتعديل تأثير المعالجة الكيميائية المكثفة على نقي العظم وخاصة باستخدام الأدريناميسين - (DTIC) Ifosfamide والميزونا Msna (المشاركة MAIA) . وفي دراسة للعالم Antman استطاع أن يثبت فعالية فزيولوجية لعوامل النمو قبل البدء بالمعالجة الكيميائية وفي هذه الدراسة تم إعطاء المرضى الـ (rh GM - CSF) لزيادة تعداد البيض قبل إعطاء المعالجة الكيميائية ثم بعد ذلك بتقليل يتم إعطاء هذه العوامل في الدورة الأولى من المشاركة " MAID " أما بعد الدورة الثانية فلا تعطى عوامل النمو بمقارنة الدورة التي تم فيها إعطاء عوامل النمو مع الدورة التي لم تعطى فيها لوحظ أن عدد الكريات البيض الكلي أعلى ، وكذلك نسبة المعتدلات وعدد الصفائح . أما الجرعة في هذه الدراسة فتبدأ من ٤ ميكروغرام /

كغ يومياً بترتيب وريدي مستمر وتزداد الجرعة حتى تصل إلى ٦٤ ميكرو غرام / كغ يومياً . أما السمية فكانت احتباس السوائل وحلوث الصمات الوعائية في الدماغ (في الجرعات العالية) وهذه الآثار الجانبية تعود لارتفاع عدد الكريات البيض ونستنتج من هذه الدراسة أن عوامل النمو (rh GM - CSF) جيدة التحمل بجرعة ٣٢ ميكرو غرام لكل كغ يومياً وتستطيع أن تعادل من نقص الكريات البيض الناجم عن المعالجة الكيميائية .

٤- عوامل النمو (rh GM - CSF) في زرع نقي العظم :

لقد تم تقييم تأثير عوامل النمو النموية وفي دراسات مكثفة في المعالجة الكيميائية للسرطان مع زرع نقي العظم وفي دراسة للعالم Brandt حيث تم إعطاء (rh GM - CSF) للمرضى المعالجين بزرع النقي وجرعات عالية من الأدوية التالية BCNU (الكارموستين) - سيكلوفوسفاميد والسيبلائين (سرطان الثدي - الميلانوم) أما الجرعة ألك (rh GM - CSF) فكانت تتراوح ما بين ٢ و ٣٢ ميكرو غرام / كغ من وزن الجسم وطريقة الإعطاء بالترتيب الوريدي المستمر ولمدة ١٤ يوم تبدأ بعد ٣ ساعات من زرع نقي العظم ، وبالمقارنة مع مجموعة المراقبة لوحظ أن ازدياد عدد الكريات البيض والمحبيات أسرع في المجموعة المعالجة بعوامل النمو كما لوحظ أن ازدياد عدد الكريات البيض مرتبط بالجرعة الدوائية لعوامل النمو (rh GM - CSF) ولم يلاحظ أي تأثير على الصفائح أما الآثار الجانبية الأساسية في هذه الدراسة (rh GM - CSF) فكانت زيادة الوزن - الآلام العضلية والوذمة في الأطراف في الجرعات العالية كما لوحظ أن الجرعات المنخفضة كانت جيدة التحمل من قبل المرضى وتوافق بشفاء سريع لنقي العظم من التأثير المثبط للأدوية الكيماوية أمامعدل حلوث اللتانات والوفيات فكان منخفضاً في هذه الدراسة في المجموعة المعالجة بعوامل النمو النموية كما لوحظ انخفاض السمية (مستوى الكرياتين - والبيروين الكلي) ونستنتج من هذه الدراسة على أن عوامل النمو النموية تساعد على تسريع شفاء نقي العظم من

التأثير المنبسط للمعالجة الكيميائية وتقلل من سمية هذه المعالجة على الأعضاء المختلفة .

٥- عوامل النمو الدموية في فقر الدم اللاتنسجي (rh GM - CSF) ،
على الرغم من أن التفاصيل المتعلقة بهذا الموضوع لاتزال تمهيدية إلا أن هناك مجموعة من الدراسات تقييم عوامل النمو (rh GM - CSF) في علاج فاقات الدم اللاتنسجية المتوسطة والشديدة ففي دراسة للعالم champlin تم إعطاء المرضى هذه العوامل بجرعة تزأوح مابين ٤ و ١٦ ميكرو غرام / كيلو غرام في اليوم فلوخط ازدياد المحييات عند كل المرضى وهبوطها بعد إيقاف الدواء كما لوحظ أن زيادة الوسطية في المحييات تعادل ١,٤ × ١٠^٩ / لير .

المشاركة مابين المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية

Combined Modality Therapy

خلال العقدين الماضيين كان هناك إهتماماً واضحاً في استخدام المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية لتحسين نسبة السيطرة على الورم ومعدل الحياة عند المرضى المصابين بالآفات الخبيثة ، وعلى الرغم من كثرة المعلومات الناجمة عن التجارب والدراسات السريرية العديدة إلا أن الشكل المناسب للمشاركة مابين غطلي المعالجة لايزال غير واضح .

ويهدف هذا البحث إلى توضيح الأسس النظري لهذه المشاركة وإلى تحليل نتائج الدراسات والنتائج السابقة للبحث عن مدخل جديدة لزيادة فعالية المشاركة . أما المفاهيم العامة التي تعتمد عليها المشاركة فيما بين المعالجة الكيميائية والشعاعية فهي :

١ - في الأمراض الخبيثة الجهازية الحساسة للمعالجة الكيميائية مثل داء هودجكن - ابيضاض الدم اللعناوي الحاد وسرطان الرئة صغير الخلايا Small cell lung cancer عادة ما يحدث النكس في أماكن الإصابة البدئية أو في الأماكن التي لا يمكن للأدوية دخولها مثل (الجهاز العصبي المركزي و الخصية) ولذلك فإن السيطرة للموضعية Local control في هذه المواقع يؤدي لتحسين معدل الحياة كما أن استخدام المعالجة الشعاعية مع المعالجة الكيميائية في هذه الأمراض يوجه نحو الأماكن التي يكون فيها الورم كبيراً والذي يحوي على نسبة عالية من الخلايا المقاومة .

٢ - قد يكون سبب الوفاة عند بعض المرضى ناجماً عن فشل المعالجة الشعاعية في السيطرة موضعياً على الورم ، وعند إدخال المعالجة الكيميائية فبالإضافة إلى تأثيرها على حجم الورم لأنها تقتل الخلايا الورمية بآلية مستقلة عن الأشعة وبالتالي تزيد من معدل السيطرة للموضعية فإنها أيضاً يمكن أن تؤدي لزيادة معدل الحياة .

٣ - في الحالات التي يكون فيها الورم موضعاً ظاهرياً (localized) فإنه غالباً مايتظاهر سريراً بالنقائل فيما بعد هذا يعود للإفتراس القائل بأن هناك نقائل مجهرية غير مكشوفة سريراً خلال المعالجة الموضعية وبماأن امكانية السيطرة على الورم بواسطة المعالجة الكيميائية تكون أكبر كلما صغر حجم الورم فإن اعطاء العلاج الكيميائي قبل أو بعد العلاج الموضعي يمكن أن يقضي على النقائل المجهرية وبالتالي لزيادة معدل الحياة.

إن أهم المفاهيم للمشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والكيميائية هو أن زيادة السيطرة الموضعية على الورم يؤدي لزيادة معدل الحياة كما أن السيطرة الموضعية على الورم أحد المتطلبات الهامة لشفائه .

في حالات النكس للموضعي القابلة للاستئصال الجراحي يمكن أن يكون معدل السيطرة يتراوح ما بين ١٠ و ٨٠٪ للعديد من السرطانات مثل (سرطان الرأس والعنق - جسم الرحم - المثانة - الثدي) . أما أورام الدماغ مثل الأورام النبقية Glioma فإنها غالباً ماتؤدي للوفاة بسبب فشل السيطرة الموضعية على الورم .

إن الفائدة النظرية للمشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والكيميائية يمكن أن نستخلصها من فرضية كولدي كولدمان : Goldie - Coldman والتي تنص على أن المقاومة الدوائية أوالمقاومة للأشعة تنشأ بشكل عفوي وتواتر يعتمد على العدد الكلي للعلايا الورمية القادرة على التكاثر وعلى تواتر الطفرة وبالتالي فإن المشاركة بين نمطين من المعالجة غير المتشابهين بآلية المقاومة non cross - Resistant Modalities يعتبر علاجاً مثالياً .

التفاعلات فيما بين المعالجة الشعاعية والكيميائية :

إن هدف المشاركة ما بين الإسلوين هو تحسين النتائج العلاجية إما بزيادة موت الخلية الورمية أو بالإقلال من سمية النسيج السليمة .

لقد قسم العالم ستيل steel تأثير المشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والكيميائية إلى أربع آليات هي :

١- التعاون للتكاثري Spatial Cooperation ، ويقصد به إذا أخطأ أحد الإسلولين المرض في موقع عند يمكن أن يعالج بالإسلوب الآخر وهذه الآلية لا تفترض وجود أي تفاعل ما بين العلاجين وكذلك فإن كلاً من العلاجين يعطى بجرعته الكاملة ويتم ذلك بإطالة الفاصل الزمني ما بين المعالجة الكيميائية والشعاعية وتستخدم هذه الطريقة في الحالات التي يكون فيها احتمال وجود المرض خارج الساحة الشعاعية كبيراً أو أن هناك منطقة يتوقع أن تفشل المعالجة الكيميائية في السيطرة على المرض فيها مثل (الجهاز العصبي المركزي والخصية في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد) .

٢- الاختلاف في السمية Toxicity independance ، ويتم في هذه الآلية للمشاركة ما بين علاجين فعالين جزئياً ولكل منهما سمية مختلفة وبالتالي يمكن استخدام كلاً منهما بجرعته الكاملة تقريباً . إن الافتراض الهام لهذه الآلية هو أن إضافة للمعالجة الكيميائية سوف يؤدي لزيادة موت الخلية الورمية أكثر من الجرعات العالية للمعالجة الشعاعية والتي تؤدي إلى أذية الأنسجة الطبيعية ، وبالرغم من أن أكثر حالات السيطرة الموضعية بواسطة استخدام المعالجة الشعاعية والكيميائية تتضمن هذه الآلية إلا أن تأثير المعالجة الكيميائية في زيادة قدرة المعالجة الشعاعية على قتل الخلايا الورمية قد يكون ضئيلاً .

لنفترض أن كتلة ورمية تزن ١٠٠ غ ونحوي على ١٪ من الخلايا القادرة على التكاثر clonogenic cell فإن الجرعة الشعاعية اللازمة للسيطرة على هذا الورم إذا كان حساساً للأشعة هي ٦٠ غري تعطى بـ ٣٠ جلسة إذا أضفنا المعالجة الكيميائية وكان معدل الإستجابة الجزئي عند استخدامها لوحدها ٩٠٪ فإن الجرعة الشعاعية اللازمة للسيطرة على نفس الورم يمكن أن نخفضها لـ ٥٤ غري ويمكن أ، نخفض هذه الجرعة لـ ٤٠ غري فقط في حالة كون المعالجة الكيميائية قادرة على تحقيق الإستجابة التامة

complete Response ومن هنا فإن المعالجة يمكن أن تحسن من السيطرة المرضية على الورم وبمجموعات شعاعية متوسطة . في داء هودجكين وفي دراسات مختلفة تبين أنه في حال عدم وجود كتلة منصفية فإن معدل النكس ينخفض من ١٦٪ إلى ٨٪ عند استخدام المعالجة الكيميائية بنظام (MOPP) مع المعالجة الشعاعية بمجرعة ٤٠ غري ويمكن الحصول على نفس النتيجة بزيادة جرعة الأشعة بمقدار ٥ غري عند استخدام هذه المعالجة لوحدها ولذلك فإنه حتى في أكثر الأورام حساسية للمعالجة الكيميائية مثل اللمفوما وسرطان الرئة صغير الخلايا يميل الكثير من أخصائيي المعالجة الشعاعية لإعطاء الجرعة الشعاعية الكاملة في المشاركة ما بين المعالجة الكيميائية والشعاعية للوصول لأعلى نسبة من السيطرة للمرضية .

٣. حماية الأنسجة السليمة من الأذية الشعاعية :

في بعض التعارب وجد أن المعالجة الكيميائية تزيد من الجرعة الشعاعية التي تتحملها الأنسجة السليمة فمثلاً وجد أن السيكلوفوسفاميد يزيد من حياة الفئران إذا أعطي قبل تشعيع كامل الجسم يوم إلى ثلاثة أيام .

٤. تقوية استجابة الورم للمعالجة :

وهذه الآلية تعني أن استخدام أحد الأسلوبين (معالجة كيميائية) يمكن أن يزيد تأثير الآخر (المعالجة الشعاعية) ولذلك فإن المشاركة بين الأسلوبين سوف يؤدي إلى نتائج أفضل من استخدام كل منهما على حدة وهذا المفهوم يجب أن يميز عن زيادة الحساسية sensitization وفي هذه الحالة يكون أحد الأسلوبين غير فعال إذا استخدم لوحده .

آليات التفاعل بين المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية :

هناك عدة آليات ممكنة لتفاعل المعالجة الكيميائية مع المعالجة الشعاعية وتؤدي لتحسين الإستجابة العلاجية وهذه الآليات هي :

١ - تعديل انحدار منحنى حياة الخلية وتعديل منحنى الجرعة - الإستجابة للمعالجة الشعاعية (Dose - Response Curve) .

- ٢ - تعديل الـ shoulder في منحنى الجرعة - الإستجابة وذلك بتثبيت ترميم الأذية الشعاعية تحت القاتلة (sublethal X - ray damage) .
- ٣ - تثبيت ترميم الأذية الشعاعية للقاتلة المحتملة potentially lethal damage .
- ٤ - زيادة حساسية الخلايا ناقصة الأكسجة للاشعة بواسطة المعالجة الكيميائية .
- ٥ - منع حدوث خلايا مقاومة .
- ٦ - إحداث التزامن الخلوي cell synchrony مما يؤدي لزيادة الإستجابة الخلوية للمعالجة الشعاعية .
- ٧ - تثبط عودة تكاثر الورم خلال المعالجة الشعاعية المجزأة Fractionated R.T .
- ٨ - إن انقاص حجم الورم بواسطة المعالجة الشعاعية يؤدي إلى توزع أفضل لأدوية المعالجة الكيميائية .
- ٩ - زيادة الحساسية للمعالجة الشعاعية أو الكيميائية وذلك بانقاص حجم الورم وتحسين الأكسجة .
- ١٠ - انقاص حجم الورم بواسطة المعالجة الكيميائية يسمح بزيادة الجرعة الشعاعية وباستخدام ساعات أصغر .

التداخل ما بين الفلورويوراسيل والمعالجة الشعاعية :

يؤثر دواء الفلورويوراسيل على تركيب الحمض النووي المنقوص الأكسجين DNA بواسطة تثبيط أنزيم thymidylate synthetase يؤدي لانتاج حمض نووي ناقص RNA وذلك بإدخال 5-Fluorouridine Triphosphate لهذا الحمض .

وفي عام ١٩٥٨ لاحظ العالم Heidelberger لأول مرة أن إعطاء المعالجة الشعاعية مع الفلورويوراسيل يؤدي لتراجع في الخلايا الورمية المزروعة في حيوانات التجربة بشكل أكثر من إعطاء المعالجة الشعاعية لوحدها كما لاحظ العالم vietti أن موت خلايا اللغموما الخبيثة في الفئران بعد تعريضها لجرعة من المعالجة الشعاعية مع إعطاء الفلورويوراسيل يعتمد على الفترة الزمنية فيما بين الإسلوين العلاجين فعند إعطاء

الفلورويوراسيل قبل المعالجة الشعاعية بـ ٢٠ - ٤٨ ساعة فإنه يقوي من تأثير المعالجة الشعاعية القاتل للخلايا أما التأثير الأقوى فيلاحظ عند إعطاء الفلورويوراسيل بعد خمس دقائق إلى ٨ ساعات من الجرعة الشعاعية ويعتقد أن هذا التأثير المقوي لفعل الأشعة على الخلية بعد إعطاء الفلورويوراسيل مع المعالجة الشعاعية ناجم عن تثبيط في ترميم الأذيات الشعاعية غير القاتلة . كما أثبتت الدراسات الأخرى على أنه يجب أن يبلغ تركيز الفلورويوراسيل في الدم حداً يؤدي لحث بعض السمية حتى يؤدي لتغير ملحوظ في انحدار منحنى حياة الخلية للمعالجة الشعاعية (RT survival curve) كما لوحظ أن الفلورويوراسيل يؤثر على كل من الخلية للوكسجة والخلية قليلة الأكسجة وبالتالي يمكن الاستفادة منه في زيادة حساسية الخلايا قليلة الأكسجة للمعالجة الشعاعية ومن هنا يمكن أن نستنتج أن التأثير المقوي للمعالجة الشعاعية لدواء الفلورويوراسيل يعتمد كلياً على تركيزه في الدم وعلى مدة التعرض له .

يمكن أن تكون المشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والتثريب الوريدي المستمر للفلورويوراسيل فعالة في السيطرة للموضعية على سرطانات المري والشرج كما يمكن أن تكون فعالة في سرطانات المعدة والبنكرياس .

التفاعل ما بين المعالجة الشعاعية والسيسبلاتين (cisplatin) :

لقد أثبتت المعلومات السريرية والتجريبية على أن السيسبلاتين يقوي من تأثير المعالجة الشعاعية ففي عام ١٩٧١ لاحظ العالمان zak و drobnik أن الوفيات الناجمة عن تشعيع كل الجسم عند الفئران زادت بإضافة السيسبلاتين كما لوحظ أن إعطاء السيسبلاتين قبل المعالجة الشعاعية يؤدي إلى زيادة انحدار منحنى الجرعة - الاستجابة للمعالجة الشعاعية Dose - Response curve ويمكن أن يقوي تأثير المعالجة الشعاعية إذا أعطي بعلها .

ولكن من المهم أن نذكر أن زيادة أذية النسيج الطبيعية عند استخدام السيسبلاتين مع المعالجة الشعاعية ناجم عن قتله للخلايا بشكل مستقل وليس عن تقوية تأثير

الأشعة ولذلك فإن الارتكاسات الحاصلة في نقي العظم والجلد والرئة لم تختلف في حالة المشاركة عن تلك التي تحدث في المعالجة الشعاعية لوحدها وأكثر الإستخدامات السريرية لهذه المشاركة في سرطان الرئة صغير الخلايا - المثانة - وسرطانات الرأس والعنق .

- اعتلال العضلة القلبية الناجم عن المشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والأدرياميسين .
الأذية القلبية هي أحد الآثار المتأخرة للمشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والأدرياميسين وهذا الأخير دواء مضاد للسرطان يعمل على تثبيط تركيب الـ DNA وسميته على العضلة القلبية ناجمة عن تشكل الجذور فائقة الأكسدة Super Oxide Radical بواسطة مركب Doxorubicin - Iron complex كما برهنت جميع الدراسات في الحسوان والإنسان على أن سمية الأدرياميسين على العضلة القلبية تنجم عن انحلال الألياف العضلية دون التأثير على النسيج الضامة أما الأذية القلبية الناجمة عن المعالجة الشعاعية فهي بسبب تأثير الأشعة على النسيج الضامة وحدوث التليف المنتشر في هذه الأنسجة وعند مشاركة الأدرياميسين والمعالجة الشعاعية تزداد السمية على العضلة القلبية .

مبادئ المعالجة المناعية - معدلات الإستجابة الحيوية

Biologic Response Modifiers - Immunotherapy

إن المعالجة التقليدية للسرطان تشمل على ثلاثة أنماط الجراحة - المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية وخلال السنوات القليلة الماضية تم إضافة غطاً رابعاً ألا وهو المعالجة الحيوية biotherapy وهي لا تشمل فقط مناعة الورم tumor immunology وإنما مشتقة أيضاً من الحيوية الجزيئية molecular biology والوراثة .

أما معدلات الإستجابة الحيوية biologic response modifiers فهي عبارة عن مركبات حيوية طبيعية يمكن بواسطتها أن نغير من ارتكاس الإنسان للورم وبالتالي تؤدي لحثوث تأثير مضاد للورم .

الانترفيرون Interferon :

وهي عبارة عن عائلة من البروتينات glyco proteins تمتلك تأثيراً مضاداً للحمات الراشحة وللأورام وصفات معلة للإستجابة المناعية اكتشفت هذه العائلة لأول مرة في عام ١٩٥٧ بواسطة العالمان Lindenman و Isacs خلال تجاربهما على الحمات الراشحة ثم بعد ذلك وخلال ٣٠ سنة من التجارب تم التعرف على تأثيرها الحيوي في معالجة الأحماس والإضطرابات المناعية وبعض الأمراض الخبيثة .
هناك ثلاث أنواع للانترفيرون :

ألفا (α) - بيتا (β) وغاما (γ) وتختلف فيما بينها بالتأثير الحيوي والصفات الكيميائية ، وبالرغم من أن الآلية المضادة للأورام للانترفيرون لا تزال غير معروفة إلا أن الكثير من المعلومات تم الحصول عليها عن تأثيره على نمو الخلية . على الرغم من أن هناك أكثر من ٢٢ نوع للانترفيرون إلا أنه حتى وقتنا الحاضر فإن أكثرها استخداماً هو الانترفيرون ألفا - $2A$ α Interferon والانترفيرون ألفا - $2B$ α Interferon وكلا النوعين يتمتعان بفعالية تقارب 2×10^6 وحدة لكل ملغ

من العروتين .

التعارب السريرية الأولية للانترفيرون كانت لتحديد الجرعة القصوى التي يمكن تحملها والسمية والجرعة المثالية واستخدم عند المرضى المصابين بالآفات الدموية الخبيثة وبعض الأورام الصلبة بعد تعرضهم للنكس التالي للعلاجات المختلفة ولوحظ أن أكثر الآثار الجانبية التي تحد من زيادة الجرعة هي الحمى المترافقة مع التعب العام والعرواءات كما لوحظ أن تحمل الدواء يكون أفضل إذا أعطي بالحقن العضلي أو تحت الجلد ولثلاث جرعات اسبوعية (الفاصل بين كل جرعة أقل من ٣ أيام) .

- الإستخدامات السريرية :

١. ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة Hairy cell leukemia ،

وهو من الأمراض الدموية الخبيثة النادرة يتميز بانخفاض الخلايا الشامل مع زيادة خلوية النقي ووجود الخلايا المشعرة Hairy cell وضخامة الطحال .

في البداية كان العلاج هو استئصال الطحال وفي عام ١٩٨٤ عالج العالم Quesada ٧ مرضى بالانترفيرون ألفا بجرعة ٣ مليون وحدة يومياً ولاحظ استجابة تامة عند ثلاثة مرضى واستجابة جزئية عند الباقي بعد ٨ - ١٢ إسبوع من المعالجة ثم استمر بالعلاج سواء بالجرعة اليومية أو ثلاث جرعات اسبوعياً لمدة ٦ أشهر وهذا مادفع العلماء للاهتمام بعلاج باقي أنواع الأبيضاضات واللمفوما بالانترفيرون .

ثم تالت التجارب السريرية بعد ذلك باستخدام الانترفيرون المصنع (الفا - ٢ أ و ألفا ٢ ب) في علاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة وجرعة تزواج ما بين ٢ - ٣ مليون وحدة يومياً وثلاث جرعات اسبوعياً ولمدة ٦ أشهر على الأقل ولوحظ أن نسبة الإستجابة تصل حتى ٨٠ - ٩٠% ومعظم المرضى يحدث لديهم المجموع الجزئي، ويمكن أن تستمر المعالجة حتى ٨ أشهر أما نسبة النكس بعد إيقاف المعالجة فتزواج ما بين ١٣ و ٤٥% والفترة الزمنية الوسطية لحدوث النكس تزواج ما بين ٧ - ٢٤ شهر أما الجرعة المثالية للانترفيرون فهي ٢ مليون وحدة / ٢م ثلاث مرات اسبوعياً .

ولاتزال الدراسات العديدة قائمة لمقارنة العلاجات المختلفة مثل مشاركة الانترفيرون واستئصال الطحال أو المشاركة مابين الانترفيرون والعناصر الكيميائية الأخرى مثل (اليتوستاتين) .

٢- الابيضاض النقوي المزمن CML :

هناك عدة دراسات سريرية تمت لمعرفة تأثير الانترفيرون في معالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن وبجراحة تزاوح مابين ٣ و ٩ مليون وحدة حقناً عضلياً أو تحت الجلد يومياً أما معدل الإستجابة فيتزاوح مابين ٥٠ و ٧٠٪ بعد فترة وسطية ٣ - ٤ أشهر ولوحظ أن فترة المجهوع تصل حتى الثلاث سنوات أما مليمز الانترفيرون عن باقي الأدوية الكيميائية بالنسبة لمعالجة (CML) هو أن المرضى المستجيبين للانترفيرون لوحظ أن عند ٣٣ إلى ٥٠٪ منهم اختفاء صبغي فيلادلفيا بعد ٩ أشهر (كفترة وسطية) من المعالجة .

أما الدراسات الحديثة فتحاول تقييم استخدام الانترفيرون ألفا وغاما واستخدام الانترفيرون مع الأدوية الأخرى مثل هيدروكسي يوريا و arac (سيتوزين أرابينوزيد) وكلها دراسات تبشر بأمل زيادة معدل الحياة .

٢- اللمفوما Lymphoma :

التحارب السريرية الأولية في معالجة اللمفوما لاهودجكن بالانترفيرون أظهرت فعالية جيدة في بعض الأنواع النسيجية مثل النوع العقيدي قليل الخثب Low Grade Nodular Lymphoma وفي اللمفوما الجلدية بالخلايا التائية T cell lym بالمقابل لم يلاحظ أي استجابة في اللمفومات عالية الخثب High Grade Diffuse المنتشرة وفي ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن . أما الجرعة المستخدمة في علاج اللمفوما فكانت تزاوح مابين ٢ مليون وحدة / ٢م و ٥٠ مليون وحدة لكل ٢م ثلاث مرات اسبوعياً وفي الجرعات العالية كان هناك ضرورة لتخفيض الجرعة في معظم الأحيان بسبب الأعراض السمية أما مدة المعالجة تزاوح مابين ٤ و ٣٦ شهر وبمعدل وسطي ١٨ شهر تقريباً ولوحظ أن العوامل التي تساعد على توقع الإستجابة وهو الشكل العقدي نسبياً وعدم وجود

معالجة كيميائية سابقة وحالياً يتم تقييم إعطاء الانترفيرون مشاركة مع المعالجة الكيميائية إما بشكل متزامن أو كعلاج صيانة .

٤. اللداء النقوي العنيد Multiple Myeloma ،

لوحظ أن المعالجة بالانترفيرون للداء النقوي يمكن أن تؤدي لمعدل استجابة مابين ١٥ و ٣٠٪. كما أن الجرعة المثالية هي ٢ - ٣ مليون وحدة / ٢م يومياً وثلاث مرات اسبوعياً وإذا استمر العلاج كصيانة لوحظ أن أكثر من ٥٠٪ من المرضى المستجيبين للمعالجة يبقى المرض لديهم حاجعاً لأكثر من سنة ولوحظ أن هناك زيادة في معدل الإستجابة عند مشاركة الانترفيرون والمعالجة الكيميائية .

٥. سرطان الكلية Renal cell carcinoma ،

التجارب السريرية الأولية أظهرت أن الانترفيرون يمكن أن يؤدي لمعدل إستجابة ضعيل في سرطان الكلية المنتشر (معدل الإستجابة يتراوح مابين ٢٠ و ٣٠٪) أما الجرعة فتراوح مابين ٥ - ١٠ مليون وحدة في اليوم ومؤشرات الإستجابة هي استئصال الكلية - الحالة العامة الحسنة - وجود نقائل رئوية متفرقة ولوحظ أن الإستجابة تحدث متأخرة بعد تسعة أشهر تقريباً .

٦. الميلانوم Melanoma ،

التجارب الأولية في معالجة الميلانوم المنتقل بالانترفيرون كانت غيبية للأمال وربما كانت بسبب إستخدام جرعات قليلة ولفترات قصيرة إلا أن التجارب السريرية الحديثة باستخدام الانترفيرون ألفا وجرعات عالية ولفترات أطول حققت معدل إستجابة يتراوح مابين ٥ و ٢٩٪ (وسطياً ١٩٪) أما الجرعة المستخدمة فكانت مابين ١٠-١٨ مليون وحدة كل يومين وتعطى إما عضلياً أو وريدياً ولمدة ٣ إلى ٦ أشهر .

٧. الأورام الأخرى ،

يمكن أن يستخدم الانترفيرون في معالجة غرن كابوزي - سرطان المثانة وسرطان المبيض الناكس وفي دراسة تم فيها إعطاء الانترفيرون لمعالجة غرن كابوزي المرافق مع الالئز

تبين أن هناك معدل إستجابة يصل حتى ٣٤ إلى ٤٠٪ والجرعة المستعملة هي ٥٠ مليون وحدة يومياً وتترافق مع نسبة عالية من الأعراض السمية أما الدراسات الأخرى فأثبتت فعالية الانترفيرون إذا أعطي حقناً موضعياً في المثانة لعلاج الأورام السطحية وكذلك لإعطاء حقناً داخل البهريون في علاج سرطان المبيض المنتشر .

الانترلو كين Interleukin :

وهي عبارة عن بروتينات تفرز من الكريات البيض وتؤثر على نمو ووظيفة الكريات البيض المختلفة وهناك تسع أنواع للانترلو كين إلا أنه فقط الانترلو كين - ٢ . يمكن أن يستعمل في التجارب السريرية وهو يفرز بشكل أساسي من الخلايا T المساعدة وكذلك من الخلايا للمقاومة في اللوزة والطحال وتأثيره الحيوي يشمل على تقوية الفعل الحال للخلايا T وإنتاج باقي أنواع الـ lymphokines مثل الانترفيرون ألفا وعامل تموت الورم Tumor Necrosis Factor وعوامل النمو للخلايا B والخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer cells وفي عام ١٩٨٤ تم إنتاج الانترلو كين - ٢ - بكميات كبيرة تسمح بإجراء التجارب السريرية وبدأت فعلاً الدراسات وتبين على أن إعطاء الانترلو كين يتوافق بآثار جانبية وخاصة عندما يعطى بجرعة عالية ١٠,٠٠٠ وحدة / كغ في الساعة بترتيب وريدي مستمر ومن هذه الآثار انخفاض التوتر الشرياني - وذمة الرئة - زيادة الوزن - شح البول إلا أنه لوحظ أن معدل الإستجابة يصل حتى ٣٥٪ في بعض الحالات الخبيثة .

عامل تموت الورم Tumor Necrosis Factor :

اكتشف لأول مرة عند الفئران المحقونة بلقاح BCG ولوحظ أن أخذ المصل من هذه الفئران وحقتها في الفئران المصابة بالساركوما تموت نزلي للورم ومن هنا جاء اسمه عامل تموت الورم ويوجد نوعين عامل تموت الورم ألفا (α) الذي ينتج من وحيدات التوى Monocytic وعامل تموت الورم بيتا (β) (وتسمى اللمفوتوكسين Lymphotoxine) وينتج بتثبيته الخلايا للمقاومة T وتأثيرها الحيوي هو تقوية تأثير بعض

الأدوية الكيميائية ويتداخل مع الانتزفرون وخاصة غاما والانتزولوكين .
أكثر الآثار الجانبية هي الحمى - التعب العام - انخفاض التوتر الشرياني والصداع ،
الجرعة القصوى هي ٢٠٠ ميكرو غرام / ٢م في اليوم بالحقن الوريدي .
تم تجربته على معظم الأورام وخاصة سرطان المستقيم والكولون - سرطان الثدي
- الميالوم - سرطان الكلية ويتم حالياً دراسة مشاركته مع الانتزفرون ألفا
والانتزولوكين.

الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies :

في عام ١٩٧٥ وصف العالمان كوهلر kohler وميلستين milstein تقنية جديدة
لانتاج الأضداد وحيدة النسيلة مما فتح أبواباً جديدة في تشخيص وعلاج السرطان .
الأضداد عبارة عن غلوبولين مناعي immunoglobuline ينتج بواسطة الخلايا اللمفاوية (B)
أو من الخلايا البلازمية عند حدوث تنبيه بواسطة مستضد (حمى راشحة - أو جرثوم -
جزئي) فهذه الأضداد يمكن أن يكون لها تأثيراً حالاً للخلايا cytolytic بانحداها مع
المستضد على سطح الخلية وتؤدي لحدوث أذية الغشاء الخلوي وبالتالي لموت الخلية .
تتكون الأضداد وحيدة النسيلة من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين
وتشكلان جزئين الجزء (Fab) ويعتبر الموقع الذي يتم فيه الاتحاد مع المستضد والجزء
Fc وهو موقع الاتحاد مع المتممة أو الخلايا الحالة المؤثرة (البالعات) .

هناك خمس أنواع تقليدية للغلوبولين المناعي (IgD - IgE - IgA - IgG - IgM)
وأكثرها شيوعاً هي IgM وتختلف بقدرة على تثبيت المتممة والارتباط مع الخلايا
الحالة المؤثرة lytic effective cells فمثلاً الـ IgM يمكن أن يثبت المتممة بشكل فعال
ولا يمكن الارتباط بالخلايا الحالة المؤثرة .

- أول الأضداد المستخدمة في التجارب السريرية كانت الأضداد وحيدة النسيلة الفأرية
Murine وأكثر الحالات الخبيثة قابلية للعلاج هي ابيضاض الدم والمفوما وأكثر
الصعوبات هي توزيع وإيصال الأضداد إلى الورم - الارتكاسات التحسسية - انتاج

أضداد إنسانية للأضداد الفأرية Human anti murine antibodies .

وتغير في المستضد الورمي ، حيث لوحظ غياب عابر للمستضد السطحي للخلاية الورمية بعد التعرض للأضداد .

في عام ١٩٨١ عولج أول مريض مصاب باللمفوما جلدية cutaneous T cell lymphoma بواسطة الأضداد من قبل العالمين ميلر miller وليفي levy حيث أعطي ١٧ جرعة وريدية من الأضداد بدأت بـ ١ ملغ وزيدت تدريجياً حتى الـ ٢٠ ملغ وبعد كل جرعة كانت الكريات البيض تهبط ولكن تعود للطبيعي بعد ٢٤ - ٤٨ ساعة أما طريقة الإعطاء هي جرعتين اسبوعياً ولم يلاحظ أي آثار جانبية مزعجة كما لوحظ إستجابة جزئية بتراجع الضخامات العقدية والآفات الجلدية بالإضافة لاستخدام الأضداد في معالجة السرطان بتأثيرها المناعي يمكن إستخدامها كحوامل للمواد الكيميائية السامة للخلاية أو للعناصر المشعة ، فخلال العقود الماضية أقيمت عدة دراسات سريرية تستخدم الأضداد الموسومة بالعناصر المشعة والأضداد الوحيدة النسيطة الموسومة للكشف عن السرطان وأكثر العناصر الشعاعية إستخداماً هو اليود المشع ١٣١ I¹³¹ و ١٢٥ I¹²⁵ - الانديوم ١١١ In¹¹¹ والتكنسيوم TC⁹⁹ إلا أن هناك عدة صعوبات تقنية تعترض إستخدام الأضداد وحيدة النسيطة في التجارب السريرية .

أول هذه الصعوبات هي تفاعل الأضداد مع النسيج السليمة - وكيفية رسم هذه الأضداد والتوزع الحيوي داخل الجسم وبالرغم من كل هذه الصعوبات إلا أن بعض الدراسات حققت نتائج جيدة في تحديد موقع الورم بواسطة الأضداد الموسومة .

سجل العالمان Goldenberg و ديلاند Deland نتائجهما التجريبية على ٤٠٠ مريض باستخدامها أضداداً موسومة خاصة بالمستضدات الورمية مثل : CEA - ألفا فيتو بروتين AFP - HCG - CSAP و (PAP) prostatic Acid Phosphatase .

أكبر مجموعة لديهما كانت سرطان المستقيم والكولون حيث كان معدل الإصابة يصل حتى ٩٠٪ . وتم تحديد موقع السرطان البطني والنقائل وتم الحصول على نتائج

مشابهة بوسم أضداد AFP (ألفا فيتو بروتين) لكشف أورام الخلايا المولدة وأورام الكبد .

كما تمت خلال العقود الماضية عدة دراسات سريرية لتقييم استخدام الأضداد الموسومة في معالجة السرطان وسميت هذه الطريقة للمعالجة المناعية الشعاعية Radioimmun othrapy ففي مشفى Holkins تم استخدام اليود المشع ^{131}I في علاج أورام الكبد حيث بدأ العلاج بالأشعة الخارجية والمعالجة الكيميائية ثم بعد ذلك أعطي ٣٠ ملي كوري من اليود المشع ^{131}I في اليوم الأول و ٢٠ ملي كوري في اليوم الخامس مما أدى لإعطاء ١٠٠٠ - ١٢٠٠ راد للورم وتم تحقيق ٥٠ % كمعدل إستجابة وكانت السمية الكبدية مقبولة ثم بعد ذلك قام العالم PRESS باستخدام أضداد antiCD - 37 monoclonal antibodies الموسوم باليود المشع ^{131}I في علاج ١٠ مرضى مصابين بلمفوما لاهودجكن والجرعة المستخدمة هي ٥ - ١٠ مغ / كغ من الأضداد الموسومة بـ ٥ - ١٠ ملي كوري من اليود المشع ^{131}I وحدث المصحوح التام عند كافة المرضى واستمر هذا المصحوح لأكثر من ٤ أشهر .

أكثر الآثار الجانبية هي تثبط نقي العظم مما أدى إلى إجراء زرع نقي العظم عند اثنين من المرضى ويمكن أيضاً حقن الأضداد الموسومة داخل الأجواف مثل حقن أضداد الموجهة ضد خلايا سرطان المبيض الموسومة باليود المشع داخل البيريتان أو حقن الأضداد داخل الشريان .

يمكن استخدام الأضداد وحيدة النسيلة كموامل للمواد الكيميائية السامة التي تسمى السموم المناعية (immunotoxins) وهي عبارة عن بروتينات سامة مشتقة من مزارع البكتريا وأكثرها شيوعاً : Ricin - abrin - dephtheria toxin - saporin - amanitin و pseudomonas toxin ، هذه السموم هي عبارة عن هائل (أنزيمات enzymes) تحتاج إلى نقل للداخل الميرولي وهناك يبدأ عملها بتثبيط تركيب البروتين وهي تعمل على الخلية غير النقسمة بخلاف باقي الأدوية الكيميائية ومعظم هذه

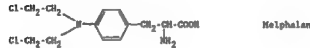
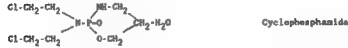
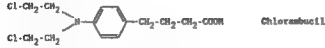
السموم مكونة من ببتيدات عديدة وتشمل على سلسلتين سلسلة ألفا (α) وهي الجزء الفعال الذي يبطئ تركيب البروتين وسلسلة بيتا وهي المسؤولة عن الارتباط بسطح الخلية ويمكن حديثاً ربط سلسلة ألفا بالأضداد الوحيدة النسيلة والموجهة ضد مستضد ورمي معين واستخدامها في معالجة هذا الورم ، أما أهم الصعوبات التي تواجه هذه الطرق فهي أن السموم المناعية هي جزيئات ثقيلة وتوزعها الحيوي محدود كما أنها مستضدات قوية تولد عند المضيف إستجابة مناعية بإنتاج الأضداد وإتحادها مع هذه المركبات وبالتالي الإقلال من مدة تأثيرها .

الأدوية المستخدمة في المعالجة الكيميائية

Chemotherapeutic Drugs

أولاً : العوامل المقلونة : alkylating agents

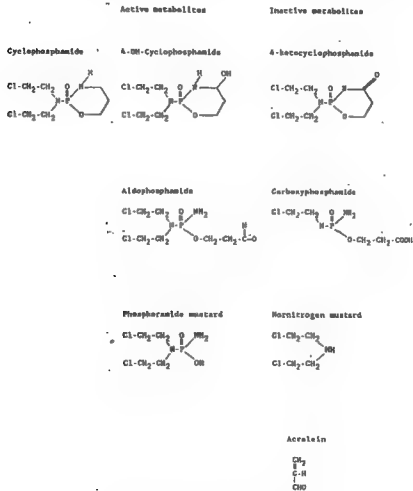
وتعمل على الحمض النووي المنقوص الأكسجين DNA حيث ترتبط به عن طريق مجموعة alkyl وهي مجموعة تشترك فيما بينها بآلية التأثير وتختلف عن بعضها البعض بالخصائص الدوائية والسمية .



شكل رقم ٥ يبين تركيب أدوية مجموعة العوامل المقلونة

١ - السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide :

ويمكن أن يعطى وريدياً وعن طريق الفم بعد التأكد من تعداد الدم العام وبأنه ليس هناك أي علامات تجفاف أو انسداد في الجهاز البولي وقد يحتاج الأمر لوضع قطره بولية لمنع حدوث التهاب المثانة التوزي Haemorrhagic cystitis كما أن الحقن الوريدي خلال فترة أقل من ٥ إلى ١٠ دقائق قد يؤدي إلى أعراض جهازية مثل الغثيان والقيء . يستقلب هذا الدواء في الكبد وينشط بواسطة الخماائر الكبدية .



الشكل رقم ٦ يبين استقلاب السيكلوفوسفاميد

إن التأثير المضاد للسرطان لهذا الدواء ينجم عن فعالية للمستقلب ٤ - هيدروكسي سيكلوفوسفاميد والـ phosphamide mustard وهناك عدة عوامل تؤثر على حركية الدواء داخل الجسم فلقد لوحظ أن إعطاء البارياتورات يقصر من نصف العمر plasma half - life أما السيميتيدين comitidine فيطيل من نصف العمر ويزيد من المساحة تحت المنحنى (auc) للهيروكسي سيكلوفوسفاميد .

الفعل الكلوي يزيد من مستقلبات الميكلوفوسفاميد وكذلك الفشل الكبدي الشديد وكلا الحالتين تزيد من نصف الزمن اللازم لإزالة الدواء من الجسم .
- الآثار الجانبية : تساقط الشعر - غثيان - إقياء - تقيط نقي العظم - تليف رئه والتهاب رئه خلالي - التهاب المثانة النزفي - تقيط المناعة - نادراً الصدمة التأقية anaphylaxia .
- السمية القلبية : شوهدت بعض الحالات عند استخدام الجرعات العالية قبل زرع النقي .

- زيادة إمكانية حدوث السرطان مثل سرطان المثانة - اللمفوما وبيضاض الدم .
- الإستطبات ، يستخدم كلواء وحيد أو في المشاركة لعلاج اللمفوما - سرطان الرئة صغير الخلايا وورم الأرومة العصبية neuroblastoma - ابيضاض الدم اللمفوي الحاد - اوينغ Ewing's sarcoma - سرطان الثدي - سرطان المبيض - سرطان بطان الرحم ويمكن أن يستخدم كمشاركة دوائية في علاج حالات سرطانية أخرى .
- الحالات غير السرطانية ، يستخدم كمقيط للمناعة ويشارك مع الريدبولون أو المسارويدات الأخرى ويعتبر السيكلوفوسفاميد الدواء الأساسي لعلاج wegnor's granulomatosis وهو عبارة عن ورم قاتل في حالة عدم إعطاء المعالجة الكيميائية ويستخدم أيضاً السيكلوفوسفاميد في الأمراض الرئوية Rheumatic Diseases مثل التهاب المفصل الرئوي والتهاب المفصل العنقي والعقدي والتهاب الأوعية والذئب الحمامي (L.M) وبقي أدواء النسيج الضامة إلا أن آثاره الجانبية المتقدمة تمنع من استخدامه بشكل روتيني في علاج هذه الأمراض وحدثاً يتم دراسة تأثيره في علاج

التصلب العنيد Multiple Sclerosis وعلى الرغم من تأثيره وقدرته على اختراق الحواجز الدماغية إلا أن دوره لا يزال غير واضح .

٦ - كلورامبوسيل Chloram Bucil :
- حركية الدواء pharmacokinetics :

بعد إعطاء الدواء عن طريق الفم بجرعة ٠,٦ مغ / كغ فإن ذروة تركيزه في البلازما (١,١ - ٠,٦ ميكرو غرام / مل) ويصل إلى أعلى تركيز في البلازما خلال ٤٠ - ٧٠ دقيقة عند إعطائه بجرعة فموية ١٥ - ٣٠ / ٢م .

- الآثار الجانبية : تثبيط نقي العظم - نقص الخلايا الشامل ويمكن أن يستمران لفترة طويلة بعد إيقاف الدواء . عند عطاء الدواء بشكل مستمر ويومياً فإن ذلك يتطلب إجراء تعداد دم عام مرتين أسبوعين ومن خلال ذلك تعدل جرعة الدواء يمكن أن يؤدي لانخفاض في الحيوانات المنوية بجرعة كلية تفوق ٤٠٠ مغ أما عند النساء فيمكن أن يؤدي الدواء لانقطاع الطمث للوقت أو الدائم ويمكن أن يؤدي لأذية الجنين عند الحوامل (تشوهات خلقية) .

يمكن أن يحدث الغثيان والإقياء وكذلك الإسهال وتقرحات الفم - سحلت حالات من تليف الرئة والتهاب الرئة الخلالي interstitial pneumonitis وقد يؤدي لاعتلال أعصاب محيطي والإعتلالات عند الأطفال والبالغين .

- هناك زيادة معدل الإصابة بورم خبيث ثانوي وخاصة ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد (ANLL) .

- الإستطبابات ، ١ - ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن بجرعة يومية ٠,١ مغ / كغ أو بجرعة ٣٠ مغ / ٢م جرعة واحدة كل اسبوعين مع البيريدونزولون ٨٠ مغ يومياً لمدة ٥ أيام .

٢ - اللمفومات قليلة الخث وكالدواء وحيد

٣ - داء هودجكن يعطى مشاركة مع باقي الأدوية (CHLVPP) مثل

الفينلاستين Vinblastine + procarbazine والريدنيزولون .

وهذه المشاركة يمكن أن تكون فعالة مثل النظام العلاجي MOPP ولكن بسمية أقل .

٤ - سرطان المبيض وإحمرار الدم Polycythemia vera ولكن استخدامه

في هذه الأمراض استعصى عنه حلجناً بأدوية أخرى أكثر فاعلية .

٣ - بوسلفان Busulfan (Myleran) :

الإمتصاص الفموي لهذا الدواء تام وهذا ماأثبتته الدراسات للبوسلفان الموسوم

بالعنصر المشع H^3 وبالكربون المشع C^{14} .

السمية : Toxicity ، نقص الخلايا الشامل pancytopenia مع نقص في خلوية النقي إذا استمر إعطاء الدواء بالرغم من هبوط قيم تعداد الدم . وفي مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن والمعالجين بهذا الدواء تنخفض لديهم الكريات البيض حتى بعد إيقاف الدواء لفترة طويلة لذلك يجب إيقاف الدواء عندما يصبح تعداد الكريات البيض $10,000 - 20,000$ كرية / م .

- تساقط الشعر Alopecia غير شائع الحدوث .

- تشوهات في الجنين إذا استخدم عند الحوامل .

- فرط التصبغ الجلدي عند ٥ - ١٠ ٪ من المرضى للمعالجين بهذا الدواء .

- الساد cataracts وخاصة من الإستخدام المديد للبوسلفان .

- متلازمة أديسون الناجمة عن نقص نشاط النخامة الثانوي يمكن أن تحدث بعد

الإستخدام المديد للبوسلفان وهي قابلة للراجع بعد إيقاف الدواء .

- السمية الرئوية لوحظت عند ٤ ٪ من المرضى وهي لا تستجيب للمعالجة

بالمسزويدات وغالباً ماتكون مميتة .

- السمية نادرة إذا كانت الجرعة الكلية للبوسلفان أقل من ٥٠٠ مغ .

- يمكن أن يؤدي البوسلفان لحدوث ابيضاض دم وكذلك انقطاع الطمث والعقم عند النساء ونفثة الحيوانات المنوية وضمور الخصية عند الذكور .

الإستطبابات : بعد استخدام الانترفيرون ألفا وزرع نقي العظم في الحالات المستقرة من ابيضاض الدم النقوي للزمن أصبح استخدام البوسلفان أقل شيوعاً من السابق بالإضافة إلى أن الهيدروكسي يوريا Hydroxy urea أقل سمية ويعتبر البديل عند عدم التحمل للانترفيرون ألفا أو لزرع نقي العظم وفي عدة دراسات لم يكن واضحاً أن البوسلفان يؤدي لزيادة معدل الحياة في ابيضاض الدم النقوي للزمن .

حديثاً يتم اعطاء Busulfan بجرعات عالية مشاركة مع السيكلوفوسفاميد والـ Etoposide قبل زرع نقي العظم والجرعة المستخدمة في هذه الحالة ١٦ مغ / كغ على أربعة أيام بالنسبة لدواء Busulfan و ١٢٠ مغ / كغ على يومين للسيكلوفوسفاميد .

٤ - الميفلفالان (Melfalan) (alkaran) :

وهو دواء شديد الارتباط بالبروتين وخاصة الألبومين ولا يرتبط مغ الفلويولين للناعي .

السمية : بعد الجرعة اللواتية النظامية ٠,٢٥ مغ / كغ يومياً لمدة ٤ أيام أو ١,٢٠ مغ / كغ يومياً لمدة ٥ أيام فإن الآثار الجانبية محدداً للجرعة هو تثبيط نقي العظم .

- التهاب الفم - الغثيان - الإقياء - الإسهال - ولكنها غير شائعة نسبياً .

- تساقط الشعر وخاصة بالجرعات العالية المستخدمة قبل زرع نقي العظم .

- انقباضات جلدية - التهاب الأوعية - تلف الرئة وكلها آثار جانبية نادرة .

- امكانية حدوث ابيضاض دم غير لمفاوي حاد .

- انقطاع الطمث وعادة دائم عند النساء في سن النشاط التناسلي والمعالجين بالميفلفالان

من أجل سرطان الثدي .

الإستطبابات : indications

الميفلفالان والريدنيوزولون هما العلاجين الأساسيين للداء النقوي المتعدد ،

والميلفالن فعال أيضاً في سرطان الثدي والمبيض إلا أن للشاركات الحاسوبية على السيسيلاتين أكثر فعالية . وخاصة للمرحلة الثالثة والرابعة من سرطان المبيض.

- بالجرعات العالية المستخلصة قبل زرع النقي لوحظ أن للميلفان تأثيراً على الميلاتوم وسرطان الكولون وهو غير فعال بالجرعات النظامية .

- يمكن أن يكون فعالاً في سرطان الثدي ويكون أكثر فاعلية بالجرعات العالية .

- بالرغم من معدل الإستجابة العالي ٥٠٪ من الأورام الصلبة إذا استخدم بجرعات

عالية ويعقبها زرع النقي إلى أن مدة الإستجابة قصيرة مما يجعل دوره في معالجة الأورام... الصلبة وجرعات عالية بحاجة للإثبات .

٥ - ثيوبيا Thiotepe :

وهو من أقدم العوامل للقلونة ومتوفر منذ أكثر من ٣٠ سنة ويحتاج لتشيط استقلالي ليقوم بتأثيره المضاد للأورام.

السمية : عند استخدامه كدواء وحيد بجرعة تتراوح ما بين ١٢ مغ / ٢م و ١٥ مغ / ٢م كجرعة واحدة *singlo dose* ويمكن إعطائه بجرعة ٠,٣ - ٠,٤ مغ / كغ كل ٣-١ اسبوع اعتماداً على درجة تثبيط نقي العظم . الجرعات العالية (٧٥ مغ/ ٢م) يمكن أن توافق بتثبيط شديد في نقي العظم - تساقط الشعر - التهاب الدم - أما الآثار السمية العصبية فهي غير شائعة بجرعة أقل من ٦٠ مغ / ٢م .

- الغثيان والإقياء / شائعين بالجرعات العادية ولكنها تستجيب لمضادات الإقياء .

- الطفح الجلدي نادر الحدوث .

- الإختلاطات العصبية - اختلاجات وتقيص الوعي وخاصة في الجرعات العالية

١٠٠ مغ/ ٢م وما فوق .

- الإستطبابات *indication* - سرطان الثدي : كدواء وحيد أو في مشاركة دوائية

وبجرعات نظامية .

- يمكن استخدامه حقناً في السيساء أو في الجنب أو في اليريتوان (الحقن داخل الجنب

ليس أكثر فاعلية من حقن التراسكيلين) .

حقن الثيوتيبيا داخل اليريقوان يؤدي إلى دعوته السريع إلى الدم وبالتالي حدوث تثبيط نقي العظم .

- الحقن داخل المثانة في السرطانات للبكرة وهو فعال مثل الميتومايسين و أقل سمية منه ويمكن أن يحدث تثبيط نقي العظم في هذه الحالة لذلك يجب أن يجرى تعداد الدم العام قبل الحقن .

٦- إيفوسفاميد (Ifosfamide) (Holoran) :

يتنشط هذا الدواء بواسطة هائل الكبد ويتم التنشيط الأولي بدخول الهيدروكسيل على ذرات الكربون الأربعة الموجودة في حلقة الـ oxazaphorine .

السمية toxicity : عند استخدامه كنواء وحيد فإن جرعته هي ١,٢ - ٢ مغ / ٢م بالوريد يومياً لمدة ٤ - ٥ أيام ويمكن إعطاء جرعة واحدة كبيرة ٥ مغ / ٢م خلال ٢٤ ساعة .

إعطاء الدواء عن طريق الفم وبنفس الجرعة الوريدية (١,٢ مغ / ٢م لمدة ٤ - ٥ أيام) يمكن أن يؤدي إلى اعتلال دماغ والسبات القابل للتراجع لذلك يجب ألا يعطى عن طريق الفم .

- يمكن أن تحدث البيلة الدموية المجهرية عند ٥٠٪ من المرضى عند عدم إعطاء الميزنا Mesna وهو دواء واقى لبطانة الجهاز البولي ولذلك هو دواء ضروري لكل مريض يعالج بالإفوسفاميد . عند إعطاء الإفوسفاميد بالتثريب الوريدي المستمر فإن جرعة الميزنا تكون ١٠ - ٢٠٪ من جرعة الإفوسفاميد وهي جرعة بلقية ثم يعطى بعد ذلك لمدة ٢٤ ساعة .

وإذا أعطي الإفوسفاميد دفعة واحدة فإنه يتم إعطاء الميزنا كل ٤ - ٨ ساعات .

- الاختلاطات العصبية وهي خطيرة خاصة بإعطائه عن طريق الفم .

- الغثيان والإقياء .

- تثبيط نقي العظم .

الإستطبابات : - أورام الخصية وخاصة في حال عدم الإستجابة للأدوية الأخرى VP16
وبليومايسين + السيسبلائين ٢٣٪ يستجيبوا للإفوسفاميد لوحده . يمكن استخدامه
مع الفنبلاسين Vinblastine والسيسبلائين .

- اللمفوما .

- ساركوما النسيج الرخوة .

- يمكن أن يكون فعالاً في سرطان المبيض - أورام الرأس والعنق - سرطان الرئة .

٧- الخردل الآزوتي Nitrogen Mustard :

وهو من الأدوية النشطة كيميائياً ويتم إزالته من الدم خلال دقيقة واحدة .

السمية Toxicity : - الغثيان والإقياء ويحدثان عند جميع المرضى وبعد الحقن مباشرة
ويستمران (٢- ٨ ساعات) .

- التهاب الوريد الخثري thrombo phlebitis شائع الحدوث والحقن لمرة ثانية في نفس
الوريد قد يكون مستحيلاً .

- تثبيط نقي العظم وعادة مايكون شديداً ويمكن أن يكون تراكيمياً .

- تساقط الشعر .

- يمكن أن يساعد على حدوث ابيضاض الدم أو اللمفوما (كورم ثاني second

malignancy) .

الإستطبابات :

١ - هودجكن وفق مشاركة دوائية MOPP أو ABVD + MOPP أما استخدامه في باقي
الأورام غير شائعة .

- كان يستخدم حقناً في البريتوان والجنب ولكنه مؤلم جداً ويمكن أن يترافق بانسداد

الأمعاء مما يجعل استخدامه في الوقت الحالي نادراً .
يمكن أن يطبق موضعياً في علاج الفطار الفطري *Mycosis Fungoides* ويمكن أن يطبق
بأن يخل ١٠ مغ بـ ٤٠ - ٦٠ مل من الماء ويطبق موضعياً على كامل الجلد يومياً .

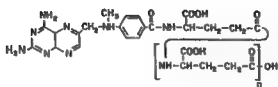
مضادات الإستقلاب antimetabolites

وهي أدوية متشابهة بالبنية والخصائص الكيميائية مع المركبات الطبيعية اللازمة لتكوين البورين purine وپيريميدين pyrimidine والحموض النووية .
تتبط هذه الأدوية الخمائر التي تؤدي لتكوين البيورين والپيريميدين أو تمنع تشكيل حمض الأحماض النووي DNA معظم هذه الأدوية تدخل بالنقل الفعال لدخول الخلية وهناك تنقلب إلى مركبات سامة للخلية وتتنافس مع المركبات الخلوية على الارتباط بالخمائر Enzymes ويجب أن تتوفر هذه الأدوية بتركيزات سامة للخلية خلال مرحلة تركيب الحمض النووي DNA لكي تؤدي مفعولها ولذلك فهي تعمل على الطور S من دورة حياة الخلية .

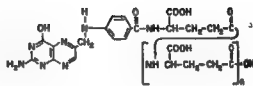
١ - الميثوتراتات Methotrexate :

يمكن إعطاؤه حقناً أو فمياً أو من طريق الأنف . تم عضلياً أو حقناً داخل السحايا . قبل أن يثبت أنه يثري الدم العام ووظائف الكلية ووظائف الكبد .
الخصائص : ١ - تسمية والسمية : إن التأثير السام للميثوتراتات يعتمد على عدة عوامل كيميائية حيوية منها نقل الدواء عبر الغشاء الخلوي - استقرار الرابطة التي تربط حمض Hydro folate Reductase ومخرج حمض tetra hydrofolate من داخل الخلية .
إن أهم عنصرين لسمية الميثوتراتات على الخلية هما تركيز الدواء ومدة التعرض له ولوحظ أن هناك عتبة خاصة لتركيز الدواء خارج الخلية لكي يؤدي الدواء لتثبيط تركيب الـ DNA .

السمية Toxicity : - الآثار الجانبية الحادة : تثبيط نخاع الدم - اسهال - التهاب الفم وتصلب ذروتها بعد ٤ - ٥ أيام من إعطاء الدواء جرعة واحدة bolus والشفاء عادة سريع .



Methotrexate



Folic Acid



5-Fluorouracil



Uracil



Cytosine
Arabinoside



5-Azacytidine



Cytidine



Deoxycytidine



6-Mercaptopurine



6-Thioguanine



Hypoxanthine



Guanine

الشكل رقم ٧ يبين التركيب الكيميائي للأدوية المضادة للاستقلاب

إن إعطاء دواء Folinic acid (leucovorin) خلال ٤٠ ساعة من حقن الميثوتركسات يمكن أن يكون له تأثير وقائي أو منقذ عند الأشخاص الذين يتأخر لديهم طرح الدواء بسبب الفشل الكلوي .

- يمكن أن يحدث الفشل الكلوي بعد حقن جرعة عالية من الميثوتركسات بالرغم من الإمالة الجيدة وقلونة البول وقد يكون ذلك بسبب ترسب الميثوتركسات على الأنابيب الكلوية .

- تراجع وظائف الكبد يمكن أن يحدث بعد إعطاء الميثوتركسات بجرعات عالية ولكنها قابلة للتراجع وإعطاء الميثوتركسات بجرعات صغيرة ولفترة طويلة كما في الصدف يمكن أن يؤدي لحدوث تلف الكبد في ٣٠٪ من الحالات .

- يمكن أن تحدث ذات الرئة (حرارة - سعال - زلة تنفسية - ارتفاع الحمضات) .

- حقن الميثوتركسات داخل السبساء يمكن أن يترافق بأعراض عصبية حادة (اضطرابات في الحركة - التهاب تحت العنكبوت الكيميائي - اختلاجات والسبات وعند المشاركة مع الأشعة يمكن أن يحدث متلازمة إزالة النخاعين تحت الحادة Subacute demyelinating syndrom ويظهر بالإضطرابات القشرية وصعوبة التعلم .

التداخلات الدوائية : الميثوتركسات دواء قليل الارتباط بالآلومين ويمكن أن يزاح من قبل عدة أدوية مثل السلفانوميد - الساليسيلات - تراسيكلين - الكورامفينيكول والفينوتوين ويمكن أن يتأخر الإفراز الأنبوبي في الكلية للميثوتركسات بواسطة الساليسيلات - البروبينيسيد (probenecide) ومضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية (NSAID) مما يؤدي إلى تأخر إزالة الدواء من الجسم وبالتالي لزيادة السمية كما يمكن أن يتداخل الميثوتركسات مع عدة أدوية مضادة للأورام مثل الفينكريستين و VP16 (Etoposide) حيث يمنعان خروج الميثوتركسات من الخلية مما يؤدي لزيادة تركيزه داخل الخلية وزيادة تشكل polyglutamate .

دواء الـ Asparaginase L يقلل من سمية الميثوتركسات بتثبيت تركيب البروتين والبولي

غلوتامين polyglutamate أما التداخل الدوائي الأكثر أهمية وخاصة في السنوات القليلة الماضية هو التداخل مابين الميثوتريكسات والفلورويوراسيل (FTI - 5) حيث لوحظ تأثير مقوي للفلورويوراسيل إذا أعطي للميثوتريكسات قبله ب ٢٤ ساعة تقريباً .

الإستطبابات ، كداء وحيد الميثوتريكسات يعتبر شافي في السرطانة المشيمة Choriocarcinoma ويستخدم كجزء من المشاركة الدوائية لعلاج العديد من الحالات الخبيثة مثل ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد - الفرن العظمي - اللمفوما لاهودجكين - سرطان الثدي - السرطانة الشائكة الخلايا للرأس والعنق .

- الحالات غير السرطانية : انصدف - التهاب المفاصل الرثوي Rheumatoid arthritis . بالرغم من كثرة التحارب السريرية حول فعالية إعطاء الميثوتريكسات بجرعات عالية مع دواء الـ Leucovorin إلا ان لم يظهر أي دليل على أنها مفضلة عن إعطاء الدواء بالجرعة النظامية فيما عدا علاج الفرن العظمي والبنكرياس - الدم اللمفاوي الحاد .

٢ - الفلورويوراسيل Fluorouracil - 5 .

ويمكن إعطاؤه حقناً وريدياً أو دشريان الكبدى أو داخل الريتوان ويتوفر أيضاً مراهم للتطبيق للوضعي .

قبل الحقن الوريدي يجب أن يجرى للمريض تعداد دم عام وتعديل الجرعة وفقاً لهذا التعداد أما التراجع في وظيفة الكلية أو الكبد فلا يحتاج لتعديل الجرعة .

الخصائص الدوائية والكيميائية الحيوية :

تم تصنيع الفلورويوراسيل في عام ١٩٥٧ بواسطة هيلبرغ Heidelberg وقد اعتمد على ملاحظته بأن الخلايا الورمية تصنع الأساس uracil من أجل تركيب الحمض النووي DNA وبشكل أكبر مما تفعله الخلايا الطبيعية ومنذ اكتشافه بدأ استخدامه بشكل واسع في عدة أورام منها سرطان الثدي وسرطانات الجهاز الهضمي ولا تزال آلية عمله مجهولة حتى الآن .

يستقلب الدواء داخل الخلية ويتحول إلى فوسفات الفلورويوريدين Flouro

uridine mono phosphat ويتحول فيما بعد إلى فلورويوريدين ثلاثي الفوسفات $\text{Flouro deox uridin mono phosphate}$ وثنائي تركيبي uridine tri phosphate ومركب $\text{Flouro deox uridin mono phosphate}$ وثنائي تركيبي الحمض النووي DNA ويبدو أن هذه هي الآلية الأساسية التي يعمل بها الدواء وحينئذ فإنه يمكن للفلورويوراسيل ثلاثي الفوسفات (FUTP) أن يتفاعل مع DNA ويؤدي إلى تعطيم أحد السلاسل ويمكن أن تكون هذه إحدى آليات عمل الدواء .

ـ التداخلات الدوائية :

إن ملاحظة أن تأثير الفلورويوراسيل الدوائي يزداد إذا أعطي معه دواء الـ leucovorin أدى إلى قيام عدة دراسات تقارن إعطاء الفلورويوراسيل لوحده وإعطائه مع leucovorin في معالجة سرطان الكولون المتقدم ولوحظ في معظم هذه الدراسات تحسن معدل الاستجابة بشكل واضح أو تحسن في معدل الحياة عند إعطاء الفلورويوراسيل مع اللوكوفورين leucovorin وهذه المشاركة لها فعالية في معالجة سرطان الثدي وسرطان المعدة وسرطان البنكرياس .

لوحظ أيضاً زيادة تأثير الفلورويوراسيل إذا أعطي مشاركة مع الـ allopurinol وخاصة في سرطانات الجهاز الهضمي .

الـ allopurinol يقلل من سمية الفلورويوراسيل على الأنسجة الطبيعية وذلك لأن الأول يبطئ حمض $\text{transferase orotic acid phosphate}$ وهي حمض أساسية لتفعيل الفلورويوراسيل وللأسف، لم يستفاد سريعاً من هذا التداخل .

الـ Thymidine يزيد من سمية الفلورويوراسيل بزيادة نصف العمر . السمية ، أهم الآثار الجانبية هي تأثيره على غشائية جهاز الهضم ونقي العظم وهي تتغير بطريقة إعطاء الدواء فعند إعطاء الدواء بالتثريب الوريدي يمكن أن يحدث التهاب الفم والإسهال وقد يكون الإسهال مهدداً للحياة عند إعطاء اللوكوفورين مع الفلورويوراسيل كما قد يكون انخفاض الكريات البيض هو أحد العوامل التي تحد من الجرعة الدوائية .

- تساقط الشعر - التهاب الجلد Dermatitis وفرط التصبغ - التهاب المتحممة وانسداد القناة الدمعية .

- الآثار العصبية تتظاهر به الرنح Ataxia ويحدث عند ١٪ من المرضى .

- قد يترافق إعطاء الفلورويوراسيل باختلاطات قلبية وعائية منها احتشاء عضلة القلب - الصمة الرئوية pulmonary embolism .

الإستطبابات indication : يستخدم بشكل أساسي كعلاج ملطف للعديد من الأورام الصلبة مثل سرطان المستقيم والكولون وسرطان الثدي - سرطان المعدة وسرطان البنكرياس .

ويشكل مركب أساسي في المشاركة الحارية على السيسبلاتين في علاج أورام الرأس والعنق .

٣ - cytosinarabinoside سيتوزين أرابينوزيد (ara - c) :

ويمكن إعطاؤه حقناً وردياً أو حقناً تحت الجلد وحقناً في السيساء ويحل بسهولة ملحياً (9% NaCl) .

الخصائص الكيميائية الحيوية والدوائية :

يستقلب الدواء داخل الخلية إلى سيتوزين ثلاثي الفوسفات (ara - ctp) الذي يثبط تركيب حمض الـ DNA بتعطيله لحميرة الـ DNA Polymerase ويمنع اكتمال نمو السلاسل غير الناضجة وتأثيره الدوائي القاتل يصيب الخلايا ذات النشاط العالي في تركيب الحمض النووي DNA .

ونظراً لوجود تراكيز عالية من حميرة cytidine deaminase في غطاطية المعدة والأمعاء والكبد فإن إعطاء هذا الدواء عن طريق الفم غير فعال .

بعد إعطاء الدواء وردياً فإن الدواء يتوزع في كل سوائل الجسم ويكون تركيزه في السائل الدماغي الشوكي ٥٠ ٪ تقريباً خلال ساعتين من حقن الدواء .

يستقلب الدواء في الكبد ويتم نزع الأمين منه ثم يمتص من البلازما بنصف عمر ٧ -

٢٠. دقيقة وذلك يجعل أفضل طريقة لإعطائه هي الشرب الوريدي المستمر . إعطاء الدواء بجرعات عالية High dose يجعل تركيز الدواء في البلازما يصل لـ ١٠٠ ضعف من التركيز بعد إعطاء الدواء بالجرعة العادية ويجعل نصف العمر يصل لـ ٦ ساعات . يمكن إعطاء الدواء حقناً في السيساء وينطرح الدواء من المسائل الدماغي الشوكي ببطء بسبب فقره بخميرة cytidine deaminase .

- الآثار الجانبية : تعتمد على جرعة الدواء وفترة التعرض للدواء وتشمل تثبيط نخعي العظم - الغثيان - الإقياء - الإسهال - التهاب الفم وارتفاع حمائر الكبد .

إعطاء الدواء بجرعات عالية يترافق مع التهاب للطحمة (يمكن الوقاية بإعطاء قطرات سقرونيدي) والرنح Ataxia بجرعات تراكمية عالية .

- الإستطابات : ١ - أحداث المجوع في ابيضاض الدم النقوي الحاد .

٢ - يستخدم بمشاركة دوائية لمعالجة اللفوما وبيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

٣ - حديثاً يستخدم بجرعات منخفضة low dose في علاج متلازمة عسر التنسح النقوي .

٤ - مضادات استقلاب البورين (٦ - ميركاتوبورين و ٦ - ثيوغوانين) وكلا الدوائين يعطيان عن طريق الفم لعلاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

ويختلف الميركاتوبورين (6-MP) والثيوغوانين (6-TG) عن البورين الطبيعي بوجود مجموعة الثيول thiol في حلقة البورين وينقلب كلا المركبين بعد دخولها للخلية إلى الشكل الفعال بواسطة خميرة $\text{hypo-xanthine-guanine phospho ribosy transferase}$ (HGPRT) .

التداخلات الدوائية : في حال استخدام الـ 6-MP مع الألوپورينول يمكن أن تزداد السمية بسبب تأخر انطراح الدواء لذلك فإن من المفضل انقاص الجرعة إلى ٧٥٪ خلال المشاركة أما في حال 6-TG فيمكن إعطاء الجرعة دون انقاص . إعطاء الميوتريكسات مع الميركاتوبورين 6-MP قد يعر من انطراح الدواء ولكن لا يؤثر

ذلك سريراً لذلك يمكن إعطاء الجرعة الدوائية دون أي تغير .

السمية : ١ - تثبيط نقي العظم .

٢ - التهاب الفم - إقياء - غثيان - اسهال - اليرقان .

الإستطبابات : يستخدم الثيوغوانين مع الأدوية الأخرى في علاج ابيضاض الدم غير

اللمفاوي الحاد . بينما يستخدم MP - 6 في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي وعلاج

الصيانة) .

ثالثاً : الصادات المضادة للأورام

Anti tumor antibiotics

إن الصادات المضادة للأورام هي مركبات طبيعية تنجم من استقلاب الكائنات الدقيقة . ثم بعد ذلك حدث محاولات عديدة لزيادة تأثير هذه المركبات وإقلال سميتها وذلك بالتعديل الكيميائي في تركيبها الجزيئي والتفاعل مع المورثات الخاصة بالعصيات المنتجة لها .

١ - الأدريناميسين Adriamycin :

وهو من أحدث الصادات المضادة للأورام المستخدمة سريريًا وله طيف واسع ولذلك فهو أشيع الأدوية المضادة للسرطان ويمكن عزله من الفطر المنتج للـ Daunorubicin . يمكن للأدريناميسين أن يخضع لثلاث تفاعلات كيميائية في الخلية السليمة والسرطانية تفاعلين مع السلسلة الناقلة للألكترونات للخلية cell's electron transport chain .

أما التفاعل الثالث فهو ارجاع الكاربونيل carbonyl reduction ويتم انتاج المستقلب الكحولي للأدريناميسين الذي يتمتع بتأثير قوي على الخلية السرطانية بالمقارنة مع الأدريناميسين كما أن هذا المستقلب يميل للبقاء داخل الخلية وبالتالي يؤدي لزيادة التأثير المماد على الخلية .

بالنسبة للتفاعلين الآخرين فيبدأ بنقل الإلكترون وحيد الكوينون quinone وهو جزء من الأدريناميسين مما يؤدي إلى توليد جذر فعال حر Free Radical . وعند وجود تركيز كافٍ من الأوكسجين فإن الأدريناميسين يزيد من امكانية التقاط الإلكترون من قبل جزيء الأوكسجين وبالتالي زيادة امكانية تشكل الجذور فائقة الأكسجة superoxide anion radicals التي يمكن أن تنقلب إلى بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide وجذور الهيدوكسيل والتي يمكن أن تؤدي مباشرة الحمض النووي

DNA والحمض النووي RNA والبروتينات والدهون .

كما يمكن للأدرياميسين أن يسبب أذية للنواة والمركبات الميسنوبلازمية والغشاء الخلوي ، إن الأدراماييسين هو أكثر الأدوية المضادة للإقسام استخداماً في معالجة السرطان وذلك لأن له طيفاً واسعاً ويمكن أن تستعرض في الجدول التالي فعاليته المحدودة وخصائصه الدوائية .

- الوزن الجزيئي ٥٤٣,٥٤

- نصف العمر في المصل ١٦ - ٢٤ ساعة (يتناول بتراجع وظائف الكبد)

- تصفية الدواء ١٥ - ٣٠ لتر / ساعة / ٢م

(٤٠ - ٥٠ ٪ كبدية - ٥ - ١٠ ٪ كلوية) .

استخدامه السريري ،

١ - بقصد الشفاء : - ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL

- ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد Acute non lymphocytic leukemia

- لمفوما لاهودجكن (كبيرة الخلايا) (N . H . L (Large cell

- هودجكن Hodgkin's disease

- سرطان الثدي (معالجة متممة فقط)

- سرطان الرئة صغير الخلايا (في المرحلة المحدودة) Limited disease

- الغرن العظمي (معالجة متممة فقط) osteo sarcoma

- الغرن (معالجة متممة فقط) soft tissue sarcomas

- أورام الخلايا المولدة (الخصية - مبيض) Germ cell tumors

٢ - معالجة ملطفة :

- ابيضاض الدم اللمفاوي وغير اللمفاوي عند النكس

- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن CLL

- الورم النقوي المتعدد Multiple myeloma

- لمفوما لاهودجكين (صغرة الخلايا) (N . H . L (small cell)
- الغرن في حالة وجود نقائل أو النكس recurrent or metastatic sarcoma
- ورم الوريقة المتوسطة الخبيث malignant mesothelioma
- الكارسينويد carcinoid
- سرطان المثانة - الثدي - الرأس والعنق - الكبد - الرئة - المبيض - البنكرياس -
- البروستات - المعدة - البرق - الخصية في حالة النكس والرحم .
- الآثار الجانبية الحادة : - تثبيط نقي العظم .
- التهاب الأغشية المخاطية .
- التهاب الفم .
- تساقط الشعر Alopecia .
- الخثان - الإقياء - القهم anorexia .
- توهج الوجه Flushing - الحكة itching .
- الآثار الجانبية المزمنة :
- اعتلال عضلة قلبية احتقاني congestive cardio myopathy (الجرعة التراكمية القصوى ٥٥٠ مغ / ٢م) .
- اضطرابات وريدية vein streaking .
- بعض الآثار الخاصة : - عودة التهاب الجلد الشعاعي radiation - recall dermatitis .
- التمثول التسممي للجلد والنسيج تحت الجلد عند حقن الدواء خارج الوريد
- extravasation necrosis
- تخفيض الجرعة بمقدار ٥٠ - ٧٠ ٪ عندما يكون هناك اضطراب في وظيفة الكبد .
- الجرعة وطريقة إعطاء الدواء :
- يعطى الأديناميسين حقناً بالوريد وبعده طرق schedules وأكثرها شيوعاً هي
- الحقن الوريدي كل ٣ - ٤ أسابيع (بجرعة ٤٥ - ٩٠ مغ / ٢م في كل مرة) ويمكن

إعطائه بجرعة يومية ولمدة ٢-٣ أيام (بجرعة ٢٥ - ٤٠ مغ / ٢م في كل مرة) أو يمكن إعطاؤه بجرعة اسبوعية (١٥ - ٣٠ مغ / ٢م في كل جرعة) وأخيراً يمكن أن يعطى بتثريب وريدي مستمر ولمدة ٧٢ - ١٤٤ ساعة (٢٠ مغ / ٢م يومياً) .

ويتم اختيار الطريقة وفقاً لعدة عوامل منها : رغبة المريض - استجابة الورم - وجود مرض مرافق وسمية الدواء . وهناك طريقتين لإعطاء الدواء تم استخدامها حديثاً وهما الحقن داخل المثانة intravesical والحقن داخل الشريان ، ففي حالة سرطان المثانة السطحي فإن حقن الأدريناميسين داخل المثانة أدى إلى استجابة تامة ولفترة زمنية طويلة عند إعطائه في النكس أو كمعالجة متممة والجرعة تزواح ٥٠ - ٩٠ مغ / ٢م كل ٣ أسابيع لـ ٤ أو ٨ جرعات .

أما الآثار الجانبية في هذه الحالة فهي عسرة التبول - بيلة دموية - تشنج المثانة - التهاب المثانة ولكنه نادراً ما تؤدي هذه الآثار لإيقاف للعلاج .

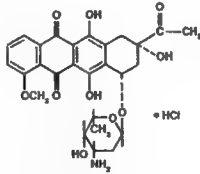
إن ٥٠ ٪ من الدواء ومستقلبه الفعال يفرز في الصفراء bile و ١٠ - ٥ ٪ منه في البول ومعظم الدواء يفرز خلال الـ ٢٤ ساعة إلى ٤٨ ساعة بعد الحقن بشكل doxorubicin أو doxorubicinol ولذلك فإن الأشخاص للمصابين بتراجع وظائف الكلية يمكن إعطاء الجرعة العلاجية كاملة وذلك لأن الدواء يمكن أن يزداد إفرازه في الصفراء وبالتالي منع تراكم الدواء بينما عند المرضى الذين يعانون من اضطراب وظائف الكبد فإن الجرعة يجب أن تخفض لمنع حدوث السمية الشديدة أو القاتلة وبالرغم من أن مقدار تخفيض الجرعة متنوع إلا أنه يمكن اعتماد الجدول التالي الذي يبين الجرعة حسب مقدار البليرويين في المصل وحامض الكبد transaminase .

البليرويين في المصل مغ/دل	حماض الكبد	الجرعة
أقل من ٢ مغ	أكثر من ٣.٧ × للقدتر	٤٥ - ٥٠ مغ / ٢م
٢ - ٣ مغ	أي رقم	٣٠ - ٤٠ مغ / ٢م
أكثر من ٣ مغ	أي رقم	١٥ - ٢٠ مغ / ٢م

٢ - دونوروبيسين Daunorubicin :

وهو من مركبات الأنتراسيكلين المضادة للأورام تم إكتشافه قبل الأدريناميسين وأدخل التجارب السريرية في الستينات من هذا القرن ولوحظ أن له تأثير سريري واضح في معالجة الإبيضاضات leukemias وأصبح المقياس الأساسي لتقييم الأنظمة العلاجية الجديدة للإبيضاض .

إن الخصائص الكيميائية الحيوية والدوائية لهذا الدواء متشابهة للأدريناميسين فيما عدا غياب مجموعة الهيدروكسيل يجعل الدواء أكثر انحلالاً من الأدريناميسين في



شكل رقم ٨ يبين تركيب دواء الدونوروبيسين

الشحوم وبالتالي يكون دخوله إلى الخلية أسهل ، وفيما يلي نستعرض استقطابات والخصائص الدوائية والسمية للدواء ؟

الوزن الجزيعي 527.6

- نصف العمر البلازمي plasma half - life ٢٠ ساعة (يمكن أن يتناول بتراجع وظائف الكبد)

- تصفية كامل الجسم total body clearance ٣٤ - ٦٧ لتر / ساعة / م^٢

(٤٠ ٪ الكبدية ١٠ ٪ كلوي) .

- الإستقطابات ،

١ - يقصد الشفاء : ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL

ايضاض الدم غير اللمفاوي الحاد ANLL

٢ - معالجة ملطفة : - التمسك في ايضاض الدم اللمفاوي الحاد وايضاض الدم غير اللمفاوي الحاد .

- الإيضاض الثانوي (التقوي مثلاً) الحاد .

السمية : ١ - الآثار الجانبية : - تثبيط نقي العظم .

- التهاب الفم والأغشية المخاطية

- تساقط الشعر .

- غثيان - إقياء - قهيم .

- توهج الوجه - الحكة .

٢ - الآثار المزمنة : - اعتلال العضلة القلبية الإحتقاني .

- اضطرابات وريدية .

٣ - بعض الآثار المهمة : - عودة التهاب الجلد الشعاعي .

- تموت النسخ من حقن الدواء خارج الوريد .

- قد لا يكون هناك أي ضرورة لتخفيض الجرعة عند حدوث

تراجع في وظائف الكبد .

- الجرعة الدوائية وطرق إعطاء الدواء :

إن الجرعة وطريقة إعطاء الدواء مشابهة للأدرياميسين فيما عدا الاستثناءات

التالية : في ايضاض الدم الحاد غير اللمفاوي فإن جرعة الدونورييسين هي ٦٠ مغ /

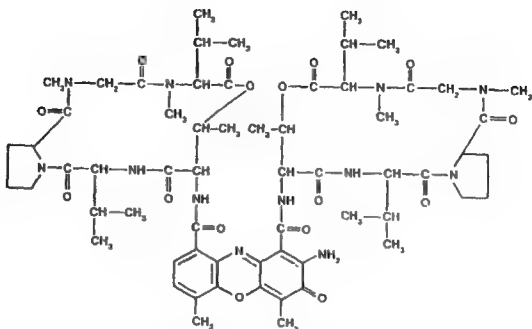
٢م يومياً ولمدة ٣ أيام وهي أعلى بـ ٥٠ ٪ من جرعة الأدرياميسين .

٣ - داكيتونومايسين Dactinomycin :

وهو أول صاد حيوي مضاد للأورام تم إكتشافه وهو دواء أصفر اللون يعمل

على تثبيط تركيب الحمض النووي DNA ويمكن أن يؤدي إلى انتاج الجنور الحرة

الفعالة وسوف نستعرض فيما يلي صفاته الدوائية واستطباباته وآثاره الجانبية :



شكل رقم ٩ يبين تركيب دواء Dactinomycin

- الوزن الجزيئي ١٢٥٥,٥
- نصف العمر البلازمي ٣٦ - ٤٨ ساعة (يتطاوّل بتّراجع وظائف الكبد)
- تصفية كامل الجسم غير معرفة والمعلومات المتوفرة تقترح أن ١٥ ٪ كبدية و ٢٠ - ٣٠ ٪ كلوية .
- استطبائاته :
- ١ - يقصد الشفاء : - الأورام الصلبة عند الأطفال .

- ورم ويلمز wilm's tumor

- ايروينغ Ewing's sarcoma

- الغرن العظمي (معالجة متممة) osteo sarcoma

- الغرن العضلي المخطط الجنيني Embryonal Rhabdomyo sarcoma

- أورام الخلايا المولدة في الخصية والمبيض .

- أورام النسيج الرخوة (معالجة متممة) soft tissue sarcomas

٢ - معالجة مطلقة : - ايضاض الدم الناكس (اللمفاوي الحاد)

- الغرن العظمي وأورام النسيج الرخوة الناكسة أو المنتشرة .

- غرن كابوزي kaposi's sarcoma

- سرطان المثانة - الثدي - المبيض المتقدمة - سرطان الخصية

الناكس .

- داء باجت العظمي paget's disease of bone

الأثار الجانبية :

١ - الحادة : - تثبيط شديد لنقي العظم .

- التهاب الفم والأغشية المخاطية .

- تساقط الشعر (قد يشمل حتى الجواحب) .

- غثيان - إقياء - قهيم .

- توهج الوجه - الحكمة - الحماسى الجلدية Erythema

٢ - المزمنة : - فقر الدم الانسجى .

- اضطرابات وظيفية كبدية ؟

بعض الآثار الهامة : - عودة التهاب الجلد الشعاعى - التهاب الأمعاء .

- تموت النسيج عند حقن الدواء خارج الوريد .

- تخفيض الجرعة عند للمشاركة مع للمعالجة الشعاعية .

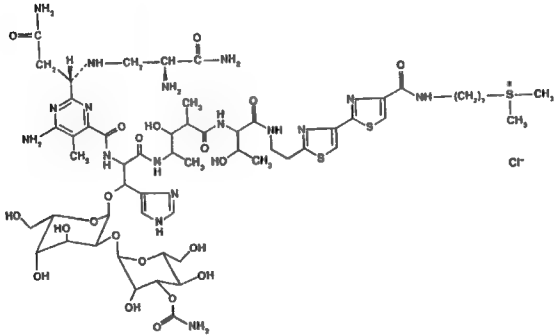
الجرعة الدوائية وطريقة إعطاء الدواء :

جرعة الدواء تقاوح ما بين ٠,٤ - ٠,٦ مغ / ٢م / يومياً (١٠ - ١٥ ميكرو غرام / كغ / يومياً) ولمدة ٥ أيام حقناً وريدياً تكرر كل ٤ - ٦ أسابيع أو يعطى بجرعة ١,٢٥ - ٢ مغ / ٢م كل ٣ - ٤ أسابيع حقناً وريدياً يمكن إعطاء الدواء بالحقن بالشریان بعد عزل الطرف المصاب كما يمكن إعطائه بالثریب الوريدي المستمر

. continuous Infusion

٤ - البليومايسين Bleomycin :

وهو من الصادات العنيدة البیتيدات المضادة للأورام يشتق من بكتريا تسمى *sterptomyces verticillus* وهو عبارة من مجموعة من المركبات عددها عشرة مركبات وحديثاً تم تصنع مركب يدعى بليومايسين $Bleomycin A_2$ والذي يستخدم سريرياً



شكل رقم ١٠ يبين تركيب دواء $Bleomycin A_2$

آلية عمله تشمل التأثير على تركيب الـ DNA كما يمكن أن يؤدي إلى أذية الميتوكوندريا metochondria وفيما يلي نستعرض بعض الخصائص الدوائية واستطبابات البليومايسين وآثاره الجانبية .

- الوزن الجزيئي ١٤١٤٠

- نصف العمر في البلازما ٢ - ٤ ساعات (قد يتطاول بعزاجع وظائف الكلية)
٣ ساعات بالحقن داخل الجنب و ٥ ساعات بالحقن داخل اليريتوان .
- تصفية الجسم : ٣ لتر / ساعة / م (٥٠ - ٧٠ ٪ كلوية)
الإستطبابات ،

١ - بقند الشفاء : لمقوما لاهودجكن N . H . L

- دواء هودجكن .

- أورام الخلايا للولدة (الخصية والمبيض)

٢ - معالجة ملطفة : - حقن داخل الأجواف (الجنب - شامور - اليريتوان) .

- لمقوما لاهودجكن (صغيرة الخلايا)

- سرطان الخصية الناكس .

- الفطار الفطرائي Mycosis Fungoides .

- السرطانة الشائكة الخلايا في (الرأس والعنق - الجلد - الغضيب

- عنق الرحم) .

الآثار الجانبية :

١ - الحادة : - الصدمة التأقية .

- حمى - عرواقات - ألم عضلي MYALGIA

- التهاب القم والأغشية المخاطية

- إجهار الجلد وتقشره .

- غثيان - إقياء - قهيم .

- انخفاض التوتر الشرياني .

- الشرى Urticaria توهج الوجه Flushing - حكة . التهاب الوريد

- ظاهرة رينود Raynaud's phenomenon .

٢ - المزمة :- تليف الرئة pulmonary Fibrosis .

- فرط تصبغ الجلد .

- فرط الإحساس في الجلد hyperesthesia .

بعض الملاحظات الهامة :

- المعالجة الشعاعية قد تقوي أذية الرئة الناجمة عن البليومايسين .

- تخفيض جرعة الدواء إلى ٥٠ - ٧٥ ٪ عند حدوث تراجع بوظائف الكلية (تصفية

الكرباتين أقل من ٢٥ مل / دقيقة) .

الجرعة الدوائية وطريقة إعطاء الدواء :

يعطى البليومايسين بشكل أساسي وريدياً وجرعة تتراوح ما بين ١٠ - ١٥ وحدة /

م ٢ - ٣ أسبوع وقد يعطى أحياناً بالحقن تحت الجلد لسهولة إعطاء النظام

العلاجي إلا أن ذلك نادراً ما يتم وحديثاً يمكن إعطاء البليومايسين حقناً بالجنب في

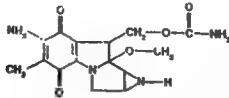
الإنصابات الورمية كما يمكن إعطاؤه حقناً في الوريد أو الشامور .

٥ - ميتومايسين Mitomycin C :

يستخرج من العضوية اللبكية streptomycetes caespitosus وتركيبه الكيميائي محري

على حلقة الـ quinon التي يمكن ألا : شكل الجنور الحرة التي تعتمد كمحفزونات

alkylators للحمض النووي DNA .



شكل رقم ١١ يبين تركيب دواء Mitomycin C

خصائص الليتوميامين الدوائية ،

- الوزن الجزيئي ٣٣٤

- نصف العمر في البلازما ١ - ٢ ساعة (قد يتطاول بزاجع وظائف الكبد) .

- تصفية الجسم ٣٠ لتر / ساعة (٩ - ٢٠ ٪ كلوية) .

استطباباته :

١ - بقصد الشفاء : - سرطانة الشرج شائكة الخلايا (مع المعالجة الشعاعية والفلورويوراسيل بالثرب الوريدي) .

- الحقن داخل المثانة في الأورام السطحية .

٢ - معالجة ملطفة : - سرطان المري - بنكرياس - المعدة .

- سرطان الكولون الناكس .

- سرطان الثدي الناكس .

- الفرغ العظمي وبقي الأغصان الناكسة أو المنتشرة .

- ورم الوريقة المتوسطة الخبيث Malignant Mesothelioma

- سرطان للمثانة - أورام الرأس والعنق - سرطان الرئة - الكبد -

سرطان عنق الرحم .

- الحقن داخل الأجواف الجنب - المثانة (في حالة النقائل) .

آثاره الجانبية :

١ - الحادة : - تثبيط نقي العظم ونقص الصفائح الشديدة thrombocytopenia .

- التهاب النخاع والأغشية المخاطية .

- تشويش الحس parasthesia .

- غثيان وإقياء - قهم (قد يكون لفترة طويلة) .

- تموت الأنسجة من الحقن خارج الوريد .

- ألم في الوريد - الحكة - التهاب الوريد .

- إحمرار الجلد أو تقرحه .

- تشنج القصبات عند إعطائه مع الـ vinca alkaloid .

٢ - المزملة : - فاققة دموية انحلالية Micro angioathic hemolytic anemia .

- المتلازمة الانحلالية اليوريمية Hemolytic - uremic syndrom .

- تليف رئة - نكت الدم - زلة تنفسية .

- تثبيط نقي عظم تراكمي .

- تصلب الوريد أو التهاب الوريد .

٣ - بعض المخاضير الهامة : - قد يؤدي إلى سمية على العضلة القلبية أو يتسبب تأثير الأدريناميسين السام على العضلة القلبية .

- قد يكون هناك عودة لالتهاب الجلد الشعاعي .

- حدوث التمثوت للنسيج تحت الجلد والجلد عند الحقن

مخارج الوريد .

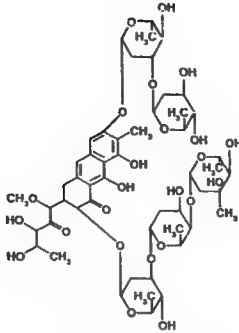
- انقاص الجرعة الدوائية بمقدار ٢٥ إلى ٧٥ ٪ عندما

يكون هناك نقص كريات بيض أو صفائح .

- الجرعة الدوائية : ويعطى الميتومايسين حقناً وريدياً بالأجواف أو حقناً بالشريان والجرعة الاعتيادية هي ١٠ إلى ٢٠ مغ / ٢م كل ٤ - ٨ أسابيع في الحقن داخل الأجواف ، الجرعة الكلية هي ٢٠ مغ داخل للثانة أو داخل الريفوان أما الحقن داخل الجنب فيسبب ألماً شديداً لذلك لا يفضل إعطاؤه بهذه الطريقة .

٦ - بليكاميسين (ميتومايسين) Mitomycin (Plicamycin) :

بالرغم من أن الميتومايسين كان يستعمل في معالجة الحالات المتقدمة من سرطان الخصية والثانة والبروستات حيث بينت الأبحاث الأولية أن معدل الاستجابة جيد إلا أن دوره في الوقت الحاضر محصور في علاج ارتفاع الكالسيوم الخبيث في المصل malignant hypercalcemia . البليكاميسين ينتمي إلى عائلة الكروموميسين chromomycin وآلية عمله هي تثبيط تكون الحمض النووي DNA وتثبط تشكل البروتينات



شكل رقم ١٢ ميثون تركيب Mithramycin

الخصائص الدوائية : - الوزن الجزيئي ١٠٨٥,٢

- نصف العمر غير معروف ولكن قد يكون ١٢ - ٢٤ ساعة .

- تصفية الجسم غير معروفة ولكن قد يكون ٥٠ % كلوية .

الاستطبابات :

١ - بقصد الشفاء : لا يوجد .

٢ - معالجة مطلقة : - أورام الخلايا المولدة في الخصية والمبيض .

- ارتفاع كلس المصل الخبيث .

- داء باجت العظمي .

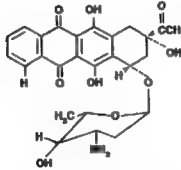
الآثار الجانبية :

١ - الحادة : المتلازمة النزفية الحادة Acute hemorrhagic syndrom .

- نقص الصفيحات الشديدة .
 - تخثر داءل الأوعية للتشعر .
 - نقص الكالسوم .
 - التهاب الفم .
 - غثيان - إقياء - آفهم *anorexia* .
 - توهج الوجه .
 - بيلة بروتينية ارتفاع الكرياتينين .
 - ارتفاع حمائل الكبد والبلوروين .
 - الحمى - والانتفاخ الجلدي .
- ٢ - للزمنة : - عودة ارتفاع الكالسوم بعد انخفاضه في المصل .
- تموت الأنسجة المحيطة بالوريد والأنسجة تحت الجلد ، ويمكن تجنب ذلك بحقه مملداً بـ ١٥٠ ، ٥٠٠ سم ٣ .
- لا يعطى الدواء عند وجود قصور في وظائف الكلية أو الكبد .
- الجرعة الدوائية ،**
- وهي تختلف باختلاف الإستطبايات ففي حالة استخدام الدواء في معالجة سرطان الخصية (وهذه المعالجة ألفت باكتشاف السيمبلائين) والجرعة من التعارب السابقة تراوح ماين ٢٥ - ٣٠ ميكروغرام / كغ / يومياً لمدة ٨ - ١٠ أيام .
- أما في حالة ارتفاع الكالسوم في المصل أو في البول الناجمة عن الحالات الخبيثة فإن الجرعة هي ٢٥ ميكروغرام / كغ يومياً ولمدة ٢ - ٣ أيام ثم بعد ذلك يمكن إعطاء الدواء بنفس الجرعة ويكرر كل يومين حتى نحصل على التأثير الخافض للكالسيوم المناسب ولكن إعطاء أكثر من ٢ - ٣ جرعات يجب أن يوافق بحذر شديد لتجنب الآثار السامة الضليلة للدواء .

٧ - إيدارابيسين Idarubicin :

إن التأثير المضاد للأورام الواضح للأدرياميسين والدونوريسين مع السمية المنخفضة نسبياً بالمقارنة مع باقي الصادات ، شجع الباحثين على إيجاد عناصر دوائية مشابهة وكانت ثمرة الأبحاث هي إيجاد الدواء المشابه للدونوريسين يدعى إيدارابيسين idarubicin حيث تم نزع مجموعة الميثوكسي من الحلقة D في الدونوريسين وبالتالي



شكل رقم ١٣ يبين تركيب دواء 4 - Demethoxydaunorubicin (idarubicin)

أصبح الدواء الجديد قابل للإمتصاص عن طريق الفم وأقل سمية على العضلة القلبية . ويتمتع بنصف عمر أطول من الدواء الأساسي الذي اشتق منه . إن المستقلب الكلوي للإيدارابيسين الذي يدعى idarubicinol وهو أكثر إستقطاباً وفعالية من الدواء الأصلي، ويمكن أن يتركز داخل الخلية وإن التغير الكيميائي في الإيدارابيسين يجعل من لون الدواء أصفر بدلاً من اللون الأحمر المميز للدونوريسين واستقلاب الإيدرايسين يتم في الكبد .

الخصائص الدوائية :

- الوزن الجزيئي ٤٩٧,٥ .
- نصف العمر في البلازما ١٠ - ٣٠ ساعة وبعد الحقن أو إعطائه عن طريق الفم (يتناول بزاجع وظائف الكبد) .
- تصفية كامل الجسم total body clearance ٣٠ - ٦٠ ليتر / ساعة (٥٠ ٪ كلوية)

الإستطبابات

- ١ - يقصد به : . - ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد ALL .
- ابيضاض الحاد اللمفاوي وغير اللمفاوي الناكس .
- ابيضاض الحاد الثانوي Acute secondary leukemia .
- سرطان الثدي (غير معالج سابقاً بالأدرياميسين) .
- باقي السرطانات لا تزال قيد التجربة .

الآثار الجانبية :

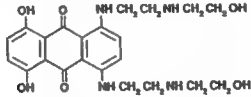
- ١ - الحادة : - ط نقي العظم .
- التهاب الفم والأغشية المخاطية .
- تساقط الشعر Alopecia .
- غثيان - إقياء - قهم (نقص شهية) .
- توهج الوجه Flushing .
- ٢ - المزمنة : - إعتلال العضلة القلبية الاحتقاني (بنسبة أقل من الأدرياميسين) .
- تصلب الأوردة .
- ٣ - بعض المخاطر الهامة :
- عودة التهاب الجلد الشعاعي .
- تموت الأنسجة عند الحقن خارج الوريد .
- ليس هناك حاجة لتخفيض الجرعة عند حدوث اضطراب في وظائف الكبد .

الجرعة الدوائية ،

في الحقن الوريدي الجرعة الدوائية في الايضاض غير اللمفاوي الحاد هي ٨ - ١٢ مغ / م^٢ / يومياً ولمدة ٣ أيام وتعطى بنفس الجرعة أما في حالة إعطائه عن طريق الـ single dose الـ ٥٠ - ٦٠ مغ / م^٢ كل ٢ - ٤ أسابيع وبجرعة واحدة

٨ - ميتو كسانترون Mitoxantrone :

وهو دواء من مجموعة الانتراسينيدون antra cenedione ويعمل على الـ DNA إلا أن طبيعة التفاعل ما بين الدواء والـ DNA لاتزال مجهولة .



شكل رقم ١٤ يبين تركيب دواء Mitoxantrone

الخصائص الدوائية :

- الوزن الجزيئي ٤٤٤

- نصف العمر في البلازما ٢٣ - ٥٧ ساعة (تتطاوّل بتراجع وظائف الكبد) .

- تصفية كامل الجسم ١٣ - ٣٤ لتر / ساعة / م^٢ .

- الإستقلابات ،

١ - يقصد الشفاء : - ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد

- ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد .

- لمفوما لاهودجكن (كبيرة الخلايا) (N . H . L (larye cell)

٢ - معالجة ملطفة : - الابيضاضات الحادة الناكسة (لمفاوية وغير لمفاوية)

- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن .

- الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma .

- لمفوما لاهودجكين N . H . L .

- الغرن العظمي وبقي أورام النسيج الرخوة عند التكس أو عند وجود

نقائل .

- سرطان المثانة - الثدي أورام الرأس والعنق - الكبد - الرئة - سرطان المبيض

في المراحل المتقدمة - سرطان البنكرياس .

الأثار الجانبية :

١ - الحادة : - تثبيط نخي العظم .

- التهاب الغم الأغشية المخاطية .

- تساقط الشعار (أقل من الأديمايسين) .

- غثيان - إقياء - القهم (فقد الشهية) .

- الحكة الوريدية Veinitching .

٢ - المزمنة : - اعتلال العضلة القلبية الإحتقاني .

- تلون أزرق للأوردة والصلبة والأطافر .

٣ - بعض المخاير الهامة :

- عودة التهاب الجلد الشعاعي .

- تموت الأنسجة عند الحقن خارج الوريد .

- إقلال الجرعة بمقدار ٥٠ - ٧٥ ٪ عند اضطراب وظائف الكبد .

الجرعة الدوائية :

١٠ - ١٢ مغ كل ٣ - ٤ أسابيع وريدياً في حالة معالجة الأورام الصلبة والايضاض

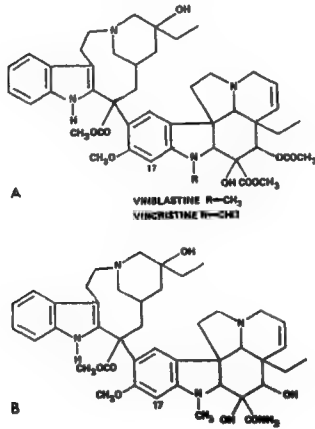
وحيثاً جُرب إعطاء الدواء بتثريب وريدي مستمر لمدة ٢١ يوم وكانت الجرعة

القصوى المحتملة هي ١,١ مغ / ٢م يومياً وتكرر كل ٦ أسابيع .

القلويدات

Vinkalkaloid and Epipodophyletoxine

وهي عبارة عن أسس عضوية تشكل في النباتات ولها صفات دوائية وتشمل عدة أصناف دوائية مهمة ولها إستخدامات سريرية واسعة وسوف نستعرض أدوية هذه المجموعة .



شكل رقم ١٥ يبين تركيب دواء الفينكريستين والفينبلاستين A ودواء الفينوريلين B

أولاً Vinkaalkaloids :

١ - فنكرستين (Vineristine (VCR :

- الوزن الجزيئي ٩٢٣ .

- طريقة الإعطاء : ويعطى حقناً وريدياً ويجب أن تتأكد أن !القطرة الوريدية بالوريد قبل بدء الحقن لتجنب حقنه خارج الوريد وبالتالي حدوث التمثوت النسيجي وإذا حدث تسرب الدواء إلى خارج الوريد يجب إيقاف الحقن ثم نحاول سحب ماتبقى من الدواء بواسطة المحقنة ثم بعد ذلك تطبيق حرارة موضعية ومحقن ١٥٠ ملغ تحت الجلد وبشكل محيط بمكان الحقن من دواء Hyaluronidase أما الحقن داخل السيساء فقد يكون ممتاً ولذلك تم إلغاء هذه الطريقة .

آلية عمل الدواء :

إن آلية عمل الـ Vinkaalkaloids السامة للخلية هي تأثيرها على القنيات tubules وهي الواحدة الأساسية البروتينية للقنيات المجهرية Microtubules التي تتوافر بغزارة في الخلايا المصابة بالكشم الخلوي وتلعب دوراً هاماً في الحفاظ على شكل الخلية وفي الانقسام والنقل داخل الخلية وإن التعرض المستمر للدواء قد يؤدي لإختفاء هذه القنيات المجهرية .

أخصائص الدواءية :

بعد إعطاء الدواء بجرعته العلاجية فإن ٤٨ ٪ من الدواء يرتبط بروتينات المصل كما يرتبط الدواء بشكل شديد مع عناصر الدم (مثل الكريات الحمر والصفائح) مما أدى إلى استخدام الصفائح المحملة بالفنكرستين VCR - Labeled platelets في معالجة اضطراب الصفائح مثل الفرغرية الأساسية بنقص الصفائح . يستقلب الفنكرستين بشكل أساسي في الكبد وي طرح في البراز ٧٠ ٪ وي طرح القليل منه عن طريق البول ١٢ ٪ .

ويتركز الدواء بشكل سريع في الصفراء وهذا مايدعو لإقلال جرعة الفينكريستين عند حدوث اضطراب الوظيفة الكبدية وخاصة الحالات الإنسدادية .

يستطيع الفينكريستين أيضاً دخول الجهاز العصبي المركزي بعد عبوره الحواجز الدماغية الدموية وتركيزه في السائل الدماغي الشوكي يصل إلى ١٠ نانو مول .
قد يؤدي الـ Asparaginase إلى تعديل الخصائص الدوائية للفينكريستين بتخفيض التصفية الكبدية وقد يؤدي الفينكريستين إلى الإقلال من امتصاص الديجوكسين عن طريق الفم .
- الإستطبابات indications :

١ - جزء من النظام العلاجي المستخدم لإحداث المحجوع في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال والبالغين .

٢ - لمفوما لا هودجكين وداء هودجكين .

٣ - ورم ويلمز wilm's tumor .

٤ - ايونغ ewing's sarcoma .

٥ - ورم الأرومة العصبية Neuro blastoma .

٦ - الغرن العضلي المخطط Rhabdomyo sarcoma .

٧ - الورم النقوي المتعدد .

٨ - سرطان الثدي وسرطان الرئة صغير الخلايا .

الجرعة الدوائية :

يعطى الفينكريستين بشكل روتيني بالحقن الوريدي وجرعة ٢ مغ / ٢م اسبوعياً للأطفال . أما الجرعة الأسبوعية للكبار فهي ١,٤ مغ / ٢م على أن لا تتجاوز ٢ مغ ، ويجب أن تعدل جرعة الدواء في حال حدوث الآثار الجانبية وخاصة اعتلال الأعصاب المحيطي ، ويوقف الدواء في حال حدوث أعراض عصبية شديدة مثل ضعف المقوية العضلية - شلل الأعصاب القحفية حتى تراجع هذه الأعراض ويجب أيضاً انقاص الجرعة عند حدوث اضطراب في وظائف الكبد وتخفيض إلى ٥٠ ٪ عندما يكون البيولوجيين أكثر من ٣ مغ / مل ولايوجد حاجة لانقاص الجرعة الدوائية في حال

إضطراب وظائف الكلية .

الآثار الجانبية :

١ - العصبية : السمية على الأعصاب المحيطة أكثرها شيوماً وهي التي تحدّد جرعة الدواء - limiting dose وهي تحدّد بشكل متكرر عند المرضى الذين تجاوزوا الـ ٤ سنوات وتعود لزاكم الجرعة وعادة ما تبدأ بتشوش حس متناظر ولكن يمكن أن يكون هناك ألماً عصبياً وإضطراب في الحركة وقد تغيب للانعكسات العميقة -- هبوط قدم -- هبوط المعصم الرنج وقد يحدث الشلل paralysis باستمرار حقن الدواء ويبدأ عادة اعتلال الأعصاب بعد إعطاء جرعة عند البالغين أكثر تحملاً لهذه الجرعة تراكمية تتراوح ما بين ١٥ - ٢٠ مغ والأطفال أكثر تحملاً لهذه الجرعة من البالغين ولوحظ أن مرض اللغموما يتعرضون لهذا الاختلاط أكثر من من غيرهم . إن الاختلاطات العصبية الأخرى مثل إضطراب الحس والحركة وشلل الأعصاب القحفية - الاختلاجات - نعيم الوعي - الأرق والهلوسة يمكن أن تحدث في بعض الحالات .

أما حقن الفنكريستين VCR داخل السحايا فإنه يؤدي لحذوث اعتلال أعصاب حركي حسي واعتلال دماغ Encephalopathy والموت . ويمكن أن تقلل من الآثار الجانبية العصبية للفنكريستين والتأثير المثبط لنقي العظم للفنبرلاستين وذلك بإعطاء حمض الغلوتاميك Glutamic acid ولاتعرف آلية هذا الدواء في الإقلال من الآثار الجانبية .

٢ - الآثار الهضمية : إمساك - تشنجات بطنية - نقص وزن - غثيان - إقياء - تقرحات الفم - الإسهال - شلل الأمعاء - موت الأمعاء أو الانتكاف وقد يحدث القهم anorexia .

٣ - الآثار البولية : تعدد بيلات - عمرة بول - سلس بولي incontinence احتباس بول - ولذلك تستبعد الأدوية التي قد تسبب احتباس بولي عند كبار السن خلال الأيام القليلة الأولى بعد إعطاء الفنكريستين .

٤ - الآثار القلبية الوعائية : ارتفاع التوتر الشرياني وانخفاضه - وقد سجلت حالات من احتشاء العضلة القلبية الحاد .

- ٥ - الآثار الهرمونية : قد يؤدي لإفراز غير المناسب من الهرمون المضاد للإدرار .
inappropriate anti diuretic hormone syndrome (SIADHS)
- ٦ - الآثار الدموية : تثبيط نقي العظم الشديد نادراً ما يحدث ولكن قد يحدث فقر دم - نقص صفيحات أو نقص الكريات البيض .
- ٧ - الآثار الجلدية : تساقط الأضعار - الطفح الجلدي Rashes في ٢٠ ٪ من المرضى
الفنكريتين غرض شديد للجلد لذلك يجب أن يؤخذ الحذر من تسرب الدواء خارج الوريد .
- ٨ - آثار أخرى : حمى دون أي سبب واضح قد تحدث بعد حقن الفنكريتين .
- ٩ - فينبلاستين Vinblastine :
- الوزن الجزيئي : ٩٠٩,١ دالتون .
- التركيب الكيميائي $C_{26}H_{33}N_4O_4H_2SO_4$
- الاسم الكيميائي Vincalculoblastine sulfate
- طريقة الإعطاء : يعطى الفنبلاستين حقناً وريدياً ودفعه واحدة (Bolus) ويمكن أن يحل بـ ١٠٠ مل ويعطى بترييب وريدي ولمدة ٣٠ دقيقة ويجب الإتياب عند الحقن الوريدي حتى تمتع الحقن خارج الوريد لأن الدواء غرض شديد وقد يؤدي لثموت الأنسجة ، وعند حدوث ذلك يجب إيقاف الدواء فوراً ومحاولة رشف ما تبقى من الدواء بواسطة المحقنة ثم يحقن بشكل محيط لمكان الحقن ١٥٠ مغ من دواء hyaluronidase تحت الجلد لتقليل الألم ومنع حدوث الإنتهاب ويجب أيضاً إجراء فحص دم عام قبل إعطاء الدواء إذا كان هناك إضطراب وظائف الكبد تعدل الجرعة وفقاً لذلك أما إضطراب وظائف الكلية فلا يحتاج لتعديل الجرعة ، والخصائص الدوائية تشابه تماماً خصائص الفنكريتين .
- الاستطبابات :
- ١ - جزء اساسي في المشاركات الدوائية لمعالجة سرطان الخصية (PVB) بلوماسين + سيسپلاتين + فينبلاستين .

٢ - لقوما لاهودجكن وءاء هودجكن (ABVD) أدرياميسين + بليومايسين +
 فنبلاستين و POCARBAZINE وهذه للمشاركة اما تعطى لوحدها أو بالتناوب مع
 (MOPP) الخردل الأزوتي Nitrogen Mustard + فنكرستين + بروكاربازين+ريدنيزون.
 ٣ - سرطان الثدي إما كلواء وحيد أو جزء من مشاركة دوائية - سرطان المثانة -
 سرطان الرئة - غرن كابوزي kaposi's sarcoma - الفطار الفطرائي Mycosis Fungoides
 - السرطانة للشيمة chorio carcinoma المقاومة لباقي الأدوية .
 الجرعة الدوائية :

في حال إستخدام الدواء بمفرده وبجرعة اسبوعية فإن الجرعة تتراوح ما بين ١,٠ -
 ٣,٠ مغ / كغ ويمكن البدء بجرعة اسبوعية ٢,٥ - ٣,٧ مغ / ٢م اسبوعياً للأطفال
 والبالغين . عند إستخدام الدواء بمشاركة دوائية مثل ABVD فإن الجرعة هي ٦ مغ /
 م٢ ويجب تخفيض الجرعة بمعدل ٥٠ ٪ إذا كان البليروين أكثر من ٣ ملغ .
 الآثار الجانبية :

١ - الآثار الدموية : تثبيط نقي العظم وخاصة نقص الكريات البيض ، أما فقر الدم
 ونقص الصفائح فهما غير شالعين .

٢ - الآثار الهضمية gastrointestinal التهاب الأغشية المخاطية والتهاب الفم وهي أكثر
 حدوثاً بعد حقن الفنبلاستين مع الفنكرستين - غثيان - إقياء - قهيم - اسهال - التهاب
 الأمعاء النزلي وأعراض هضمية أخرى ناجمة عن الآثار العصبية مثل الإمساك - شلل
 الأمعاء Ileus آلام البطن وخاصة بعد الجرعات العالية وعند استخدامه بالمشاركة FVB
 مع السيميلاكتين والبليومايسين .

٣ - الآثار العصبية : تحدث الآثار العصبية بشكل أقل من حدوثها بعد حقن
 الفنكرستين وعادة ماتحدث هنا عند استخدام الفنبلاستين لفترة طويلة جداً وهي نفس
 الآثار التي تحدث باستخدام الفنكرستين .

٤ - الآثار القلبية الوعائية :- إرتفاع التوتر الشرياني أكثرها حدوثاً .
 - احتشاء العضلة القلبية والحوادث الوعائية الدماغية (CVA)

- ظاهرة رينود Raynaud's phenomenon وخاصة في المشاركة PVB ولقد وجد أن استخدام الـ Nifedipine من مجموعة calcium channel blocking يخفف الأعراض .
- ٥ - الآثار الرئوية : وذمة الرئة الحادة Acute pulmonary edema .
- تشنج القصبات الحاد Acute bronchospasm .
- الزلة التنفسية Dys pnea وخاصة عند استخدامه مع الميتومايسين Mitomycin .
- ٦ - الآثار الجلدية : - تساقط الشعر .
- التحسس للضياء photosensitivity .
- ٧ - الآثار الهرمونية : - متلازمة إفراز الهرمون المضاد للإدرار غير المناسب (SIADH) .
- ٨ - الآثار الأخرى : - ألم في الأنسجة الحافية على الورم .

ثالثاً - فنديزين (VDS) Veendazine :

الوزن الجزيئي ٨٥١,٩ دالتون .

التركيب الكيميائي : $C_{14}H_{23}N_3O_4H_2SO_4$

طريقة إعطاء الدواء : يعطى الفندينين VDS - عادة بالحقن الوريدي ودفعة واحدة ويمكن أن يعطى بالشراب الوريدي المستمر ويمكن أن يحل بالمحلول السكري دكسروز ٥٪ أو بالمصل الفيزيولوجي ويكون الدواء ثابثاً في هذه الحالة لمدة ٢٤ ساعة على الأقل بدرجة حرارة الغرفة ٢٢ - ٢٥° درجة مئوية وكما في الدوائين السابقين يجب الحذر من خروج الدواء خارج الوريد وتتخذ نفس الإجراءات المذكورة سابقاً في حال حلول ذلك .

الحرائك الدوائية هي نفسها حرائك الفينكريستين والفينلاستين .
الإستقلابات :

الدواء متوفر فقط للأبحاث في الوقت الحاضر ولوحظ أن معدل الإستجابة في سرطان الرئة غير صغير الخلايا non small cell lung cancer بالمشاركة مابين السيستلاتين و VDS أو VDS والميتومايسين أعلى من المشاركات الأخرى ولوحظ تأثير فعال الدواء

في ايضاض الدم للمفاوي الحاد - ايضاض الدم النقيوي المزمن الميالانوم الخبيث -
الأورام الصلبة عند الأطفال - سرطان الكلى - سرطان الثدي - سرطان المري وسرطان
الكولون والمستقيم .

الجرعة :

عند إعطاء الدواء دفعة واحدة حقناً وريدياً الجرعة الدوائية ٣ - ٤ مغ / ٢م كل
٧ - ١٤ يوم ، عند إعطائه بالشراب الوريدي المستمر أو المتقطع الجرعة ١ - ٢ مغ /
٢م يومياً لمدة ١ - ٢ يوم تقريباً ١,٢ مغ / ٢م يومياً لمدة ٥ أيام كل ٣ - ٤ أسابيع .
يجب إنقاص الجرعة عند الإضطراب الشديد في وظائف الكبد .

الآثار الجانبية :

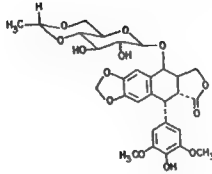
- ١ - الدموية : نقص البيض أكثر شيوعاً - نقص الصفائح أقل شيوعاً .
- ٢ - العصبية : تخوش حس - واعتلال الأعصاب الحسي Distal sensory neuropathy -
الضعف العضلي وغياب المنعكسات العميقة - امسك - عزل الأمعاء ileus - الألم
العضلي - احتباس البول - الدوار .
- ٣ - الأعراض الحضمية : إتهاب الفم والأغشية المخاطية - غثيان - إقياء - قهم .
- ٤ - الجلدية : تساقط الشعر - طفح جلدي .
- ٥ - آثار أخرى : حمى - نعلس - إتهاب الوريد phlebitis .

مجموعة الـ Epipodo phyllotoxin

١ - إيتوبوسيد (vp16) : Etoposide

- الوزن الجزيئي ٥٨٨,٦

- الصيغة الكيميائية : $C_{27}H_{32}O_{13}$



شكل رقم ١٦ من تركيب دواء (VP - 16)

طريقة إعطاء الدواء :

عند الحقن الوريدي يجب أن يمدد الدواء حتى يصل التركيز ٠,٢ أو ٠,٤ مغ/مل بـ ٥% سكر أو ٩% سكر فيزيولوجي وهو المفضل ويجب أن يعطى بترييب وريدي infusion على مدى ٣٠ - ٦٠ دقيقة لتجنب انخفاض الضغط ويمكن إعطاء الدواء بتركيز على ٠,٦ مغ / مل ويعطى بمعدل ٢,٥ سم٣ بالدقيقة ، يمكن أن يسبب الدواء تخریشاً شديداً عند حقنه خارج الوريد كما يمكن أن يسبب الطفح الجلدي عند ملامسة الدواء لذلك يستحسن إستخدام القفازات عند حل الدواء ويجب غسل المنطقة التي تعرضت للدواء مباشرة بالماء والصابون ويمكن إعطاء الدواء عن طريق الفم .

آلية عمل الدواء :

وتعمل هذه المجموعة على منع إنقسام الخلية وتراكم الخلايا في المرحلة المتأخرة من طور التركيب S أو طور الراحة G₀ وبالرغم من أن الآلية الدقيقة لاتزال غير واضحة إلا أن الأذية الخلوية قد تنجم عن تحطم وحيد أو مزدوج في روابط الـ DNA. الخصائص الدوائية :

عند البالغين وفي حال كون وظائف الكلية ووظائف الكبد طبيعية فإن تصريف الدواء من البلازما وهي عملية ثنائية الطور ونصف العمر النهائي يتراوح ما بين ٣ - ١١ ساعة . تصفية الدواء الكلوية لاتعتمد على الجرعة وهذه التصفية تتراوح ما بين ٧ إلى ٢٨ + ٩.٧ مل / دقيقة / ٢٢ .

يستقلب الدواء بانفتاح حلقة اللاكسون والمستقلبات الناجمة ليست لها فعالية قوية مضادة للسرطان .

- يرتبط الدواء بشدة بروتينات الدم (٩٤ ٪ من الدواء يرتبط بالبروتينات) .

فيما يلاحظ أن الدواء الحر غير المرتبط بالبروتين يكون أعلى في مصل المرضى المصابين بالسرطان منه عند المتطوعين غير المصابين به .

- لا ينفرق الدواء الحواجز النخاعية الوعائية بشكل فعال .

الاستطبابات :

١ - سرطان الخصية وسرطان الرئة صغير الخلايا .

٢ - لمفوما لا هودجكين N.H.L.

٣ - الغرغرين عند الأطفال و غرغرين كابوزي

٤ - Gestational trophoblastic tumor

٥ - له تأثير ضعيف في معالجة سرطان الثدي - الكلية - الميلانوم - سرطان المثانة - وسرطان عنق الرحم .

الجرعة الدوائية :

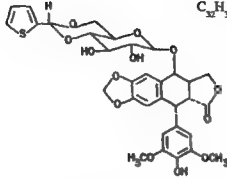
نادراً ما يستخدم الـ VP16 كدواء وحيد إلا في معالجة غرغرين كابوزي حيث يعطى

- بجرعة يولية ١٥٠ مغ / ٢م / يوميا لمدة ٣ أيام كل ٤ أسابيع .
- بشكل عام الجرعة الوريدية هي ٥٠ - ١٥٠ مغ / ٢م / يوميا لمدة ٣ إلى ٥ أيام كل ٣ - ٤ أسابيع .
- يمكن إعطائه كل يومين بجرعة ١٠٠ - ١٢٥ مغ / ٢م / يوميا في الأيام ١ - ٣ - ٥ .
- الجرعة الأسبوعية تتراوح ما بين ٢٠٠ ، ٢٥٠ مغ / ٢م / اسبوعياً .
- في سرطان الرئة صغير الخلايا فإن الجرعة عن طريق الفم عند العلاج لفترة طويلة (٢١ يوم) هي ٥٠ مغ/٢م/يوماً .
- الآثار الجانبية ،
- ١ - الدموية : تنبيب نقي العظم وهو متعلق بالجرعة الدوائية وانخفاض المحييات شائع Granulocytopenia ويحدث الشفاء أثنام عادة بعد ٢٠ يوم من إعطاء الجرعة . السمية التراكمية على نقي العظم غير شائعة .
 - ٢ - المعوية : غثيان - إقياء - نقص الشهية والإسهال - عسرة البلع - التهاب الفم .
 - ٣ - التحسسية (الأرجية) : انخفاض توتر شرياني عابر بعد الحقن السريع ويزول بتوقف حقن الدواء وإعطاء السوائل الوريدية .
- الأعراض المشابهة للصدمة التأقية : مثل العرواءات - الحرارة - تسرع القلب - تشنج القصبات والزلزلة التنفسية يمكن أن تحدث ولكن بنسبة قليلة ٢ % .
- ٤ - الجلدية : تساقط الشعر - ازدياد تصبغ الجلد وبشكل نادر عودة التهاب الجلد الشعاعي .
 - ٥ - آثار أخرى : الكبدية وتحدث بجرعات عالية أذية كبدية قابلة للتراجع .
- إعتلال أعصاب محيطية وهو إعتلاط ناد ويحدث عادة عند إستخدام الفينكريستين مع ال VP16 .
- القلبية : إحتشاء عضلة قلبية أو قصور قلب إحتقاني عند وجود آفة أكليالية سابقة .

٢ - تينبوسيد (VM 26) :

الوزن الجزيئي ٦٥٦,٧ دالتون .

التركيب الكيميائي $C_{32}H_{32}O_{13}S$



الشكل رقم ١٧ يبين تركيب التينبوسيد (VM26)

طريقة إعطاء الدواء ،

يجب إعطاء الدواء بالشريب الوريدي فقط intravenous infusion بعد تلميده بحللول سكري ٥٪ أو سيروم ملحي ٠,٩٪. ويعطى لمدة ٤٥ دقيقة للإقلال من خطر حدوث هبوط التوتر الشرياني ، ويمكن إعطاء الدواء حقناً في اللثانة في حال الأورام السطحية ويحل في هذه الحالة ٥٠ مغ من VM 26 بسيروم ملحي ٠,٩٪ كلور الصوديوم ويحقن خلال ساعة .

ويمكن أن يحدث التهاب اللثانة الكيميائي عند ثلث المرضى .
الإستطبابات ،

- ١ - لمقوما وأورام الدماغ (عند البالغين) .
 - ٢ - ايضاض الدم عند الأطفال بالمشاركة مع السيترينز أراينوزيد وخاصة ايضاض الدم اللمفاوي الحاد وعند حدوث التكرس وعند كون الإنذار سيء .
 - ٣ - يمكن حقنه داخل اللثانة في حال أورام اللثانة .
- الجرعة الدوائية ،

الجرعة المثالية ونمط إعطاء الدواء لا تزال قيد الدراسة ولكن يعطى عادة بجرعة ١٥٠ - ٢٠٠ مغ / ٢ مرتين اسبوعياً لمدة أربعة أسابيع مشاركة مع باقي الأدوية في

معالجة أبيضاض الدم عند الأطفال .

في الأورام الصلبة يعطى بجرعة اسبوعية ٦٠ - ٩٠ مغ / م^٢ أو يمكن إعطاء معالجة أكثر شدة وذلك بجرعة يومية ٦٠ مغ / م^٢ لمدة ٥ أيام .
الآثار الجانبية ،

١ - الدموية : تثبيط نقي العظم وخاصة نقص البيض *Leukopenia* يزداد معدل الخنوث عند وجود معالجة كيميائية سابقة أو شعاعية .

٢ - المعوية : غثيان - إقياء - اسهال - التهاب الفم .

٣ - آثار أخرى : إنخفاض توتر شرياني بعد الحقن السريع لذلك يعطى بتثريب ويدي على مدى ٣٠ - ٤٥ دقيقة - حمى - عرواءات - تشنج قصبات - الارتكاسات الشروية
urtecaira والتوهج *Flushing* .

وهذه الآثار تزاحم لوحدها عند إيقاف الحقن ، ويمكن إعطاء الهيدروكورتيزون مع
الـ *diphenhydramine* .

- تساقط الشعر .

- ارتفاع هائل الكبد واعتلال الأعصاب المحيطية .

مجموعة النتروسويوريا

Nitrosourea

وهي أدوية قابلة للإنحلال بالدم ومشتقة من مركب ن - ميثيل - ن - نتروسويوريا N-methyl - N-nitrosourea ، وتستخدم سريرياً في علاج أورام الدماغ والجهاز الهضمي - اللمفوما - الميلايومتوما - الخبيث وسرطان الرئة صغير الخلايا small cell lung cancer ولقد لوحظ أن هذه المجموعة تستطيع عبور الحواجز الدموية الدماغية (BBB) وبتركيزها الدوائي الفعال . ولقد تم تصنيع العديد من المركبات المشتقة من MNU مثل CCNU (lomustine) - BCNU (Methyl - carmustine) - Semustine (PCNU) وهناك صائد حيوي من مركبات MNU ولكن طبيعى يؤخذ من البكتريا streptomyces achromogenes يدعى دواء الستربتوزوتوسين streptozotocin وهو فعال تجاه الخلايا الإبيثيلية ولكنه سام على الخلايا B في البنكرياس ولذلك فإن استخدامه الحالي هو في علاج بعض الأورام الخبيثة لخلايا الجزر islet cell tumor مثلاً insulinoma والكارسينويد carcinoid .

آلية عملها ،

إن تفكك الدواء الكيميائي وإنتاج مجموعة أو سلسلة من الأجزاء المقلونة alkylating أو carbonylating الجزيئات الخلوية الكبيرة cellular macro molecules ويعتبر النشاط المقلون للنتروسويوريا هو الآلية الأساسية لتأثيرها المضاد للأورام . الآثار الجانبية ،

بالنسبة لمجموعة الكلور إيثيل نتروسويوريا فإنها تؤدي لحدوث تأثيرات معوية وإختلاطين يحدان من جرعة الدواء وهما تثبيط نقي العظم التراكمي وأذية الأنابيب الكلوية وتلاحظ في ميثيل نتروسويوريا Methyl nitrosourea وستربتوزوتوسين streptozotocin ويمكن حدوث آثار مزمنة في الرئة والكلى عند الاستخدام الطويل

كما يمكن أن تحدث الإختلاطات العصبية عند إستخدامها بجرعات عالية .

١ - الآثار المعوية : غثيان - إقياء - وهما شائعين في جميع المركبات والمسترينوزوتوسين يترافق بالإقياءات أكثر من غيره .

٢ - الآثار الرئوية : وتحدث عند الإستخدام المديد وتظهر بسعال جاف - زلة تنفسية - عند أكثر من ٥٠ ٪ من المرضى للمعالجين بجرعة أكبر من ١٥٠٠ مغ / ٢م من دواء BCNU وتكون صورة الصدر طبيعية .

أدوية المجموعة :

١ - كارموستين (BCNU) Carmustine :

ويستخدم كدواء وحيد عند المرضى غير المعالجين سابقاً بجرعة ٢٠٠ مغ / ٢م ويعطى بترتيب وريدي Infusion لمدة ١ - ٢ ساعة والحقن السريع يمكن أن يترافق بحس حرق وألم في مكان الحقن أو على طول الوريد وتكرر الجرعة كل ٦ أسابيع . ويمكن إستخدام محلول الدواء بتركيز ٠,٥ - ٣ مغ / مل مع ٣٠ ٪ كحول بشكل موضعي في لمفوما الخلايا T الجلدية .
الإستطبابات :

١ - داء هودجكن - ولمفوما لاهودجكن - الورم النقوي المتعدد والميلاتوم (كمعالجة ملطفة) .

٢ - إستطبابه الأساسي في معالجة أورام الدماغ البدئية لأنه قابل للإلتحال بالدمم ويعبر الحواجز الدماغية الوعائية .

٢ - Lomustine (CCNU) :

ويعطى عن طريق الفم بجرعة ١٠٠ - ١٣٠ مغ / ٢م جرعة واحدة وتكرر كل ٦ أسابيع ويجب أن تخفض الجرعة عند إستخدامه مع أدوية أخرى مثبطة لنقي العظم . ويعطى الدواء على معدة فارغة ويجب تجنب الكحول في اليوم الذي أعطي فيه الدواء .
الإستطبابات :

أورام الدماغ البدئية - سرطان الرئة صغير الخلايا - داء هودجكن - لمفوما لاهودجكن

- الورم النقوي المتعدد .

٣ - Semustine (MeCCNU) :

ويعطى عن طريق الفم ويفرز عن طريق الكلية ويصل لتراكيز كافية في السائل الدماغي الشوكي ويمكن أن يؤدي للقصور الكلوي المزمن عند إعطائه بجرعة تراكمية أكثر من ١٥٠ مغ / ٢م ويتوافق إستخدامه بزيادة معدل الإصابة بابيضاض الدم الحاد.

٤ - Streptozotocin (Zamosar)^R :

وهو مركب طبيعي من مركبات النيتروسويوريا nitrosourea ويتبع بواسطة العضوية الدقيقة المسماة streptomyces achromogenes ويعطى بالتشريب الوريدي ولمدة ١٥ - ٦٠ دقيقة وأكثر الآثار الجانبية شيوعاً هو الإقياء وأكثر مايجد من إستخدام الجرعة الدوائية السمية على الكلية .
الإستطبابات :

أورام الجزر الخبيثة Malignant Islet cell tumor — الكارمينوثيد ويستعمل مشاركة مع 5FU - أورام رأس البنكرياس .

الانظيمات ومركبات اخرى Enzymes and Random synthetics

١ - L - اسبراجيناز L - asparaginase :

وهي خميرة مصلرها بكتريا تدعى E coli L - asparaginase واستخدامها السريري الوحيد هو إحداث المجوع في إبيضاض الدم اللمفاوي الحاد (A . L . L) وكنواء وحيد يمكن أن يترافق بمعدل إستجابة تام (CR) يصل لـ ٥٠ - ٦٠ ٪ ولكن فترة المجوع الحاصلة قصيرة وسطياً ١ - ٨ أشهر ولذلك فإنه يستخدم مشاركة مع باقي الأدوية وليس للنواء أي فعالية في الأورام الصلبة .
آلية التأثير ،

إن الخميرة تؤدي إلى تثبيط تركيب البروتينات وتثبط تركيب الحموض النووية
DNA و RNA .
طريقة إعطاء النواء ،

يمكن إعطائه بالشراب الوريدي بعد حله بيسروم فيزيولوجي أو سكري ٥ ٪
ويعطى لمدة لا تقل عن ٣٠ دقيقة ويعطى حقناً عضلياً بعد حل بـ ٢ مل .
الجرعة الدوائية ،

الجرعة الاعتيادية في ALL ٦٠٠٠ وحدة / ٢م كل يومين لمدة ٣ - ٤ اسابيع أو
جرعة يومية ١٠٠٠ وحتى ٢٠,٠٠٠ وحدة / ٢م ولمدة ١٠ إلى ٢٠ يوم ويستخدم
عادة مشاركة مع الأدوية الأخرى مثل الفنكريستين (VCR) والبريدنيزولون .
الآثار الجانبية ،

وتنجم عن الارتكاسات التحسسية وهي عند البالغين أشد منها عند الأطفال .
١ - الأعراض الناجمة عن فرط التحسس - الحمي - الشرى - الزلة التنفسية - هبوط
التوتر الشرياني - الألم الشرسوفي - يلاحظ عند ٢٥ ٪ من الحالات ويمكن أن تحدث
الصدمة التأقية في ١٠ ٪ من الحالات وهي أشيع في الحقن الوريدي وعند إعطاء

- المعالجة المتقطعة (كل أسبوع) أكثر من المعالجة المستمرة يومياً أو كل يومين .
- تعب عام ألم عضلي - القهيم - غثيان - إقياء ويمكن أن ترتفع حمائر الكبد .
- يمكن أن يرتفع سكر الدم . ويختفني بعد إيقاف الدواء .
- إنخفاض الأميلاز المترافق مع أعراض التهاب البنكرياس (السمية على البنكرياس مرتبطة بالجرعة) وإيقاف الدواء يمكن أن يؤدي لتراجع الأعراض .
- يمكن أن يؤدي لإنخفاض الفيرينوجين وعوامل التثرثر (الثالث والتاسع والحادي عشر) .

• الحدودات التخثرية والنزفية أكثر شيوعاً في الجهاز العصبي المركزي (الإحتشاء القشري) Cortical Infraction والنزف داخل الدماغ intracerebral hemorrhage ، والأعراض قد تكون صداع - تراجع في الملكات العقلية - غثيان - إقياء - اختلاجات والإنذار عادة جيد .

يمكن أن يؤدي للهلوسة وسلوك غير طبيعي وتراجع الأعراض بإيقاف الدواء .

٢ - داكلابازين (DTIC) Dacarbazine :

آلية عمل الدواء :

ويعطى الدواء تأثيره المضاد للأورام من خلال تأثيره المقلون وإستقلابه في الكبد يؤدي إلى إنتاج مركب methyl diazonium وهذا المركب يثبط تركيب DNA .
طريقة إعطاء الدواء :

عند إعطائه بالحقن الوريدي وبسرعة يؤدي إلى ألم على طول الوريد ولذلك يفضل تخديده بـ ١٠٠ - ٢٠٠ مل من السيروم السكري أو الملحي ويعطى بترتيب وريدي لمدة ١٥ - ٣٠ دقيقة .
الجرعة الدوائية ،

يُعطى بعدة طرق أكثرها شيوعاً هي ٢٥٠ مغ / م / ٢ يومياً ولمدة ٥ - ٦ أيام أو ٨٥٠ مغ / م / ٢ يوم واحد ويمكن تكرار العلاج كل ٢١ يوم .

الإستطبابات ، الميلانوم - أورام النسيج الرخوة Soft tissue sarcomas - داء هودجكن -

الأورام البطنية العصبية المفرزة للهرمونات (APUDOMA) .
 بالنسبة للميلاتوم الخبيث يعتبر (DTIC) أكثر الأدوية فعالية ويستخدم كدواء وحيد
 في علاجه أما في باقي الأمراض فيستخدم بمشاركة دوائية .
 الآثار الجانبية :
 - تثبيط نقي العظم وخاصة الكريات البيض والمصفحات .
 - الغثان ويكون شديداً في اليوم الأول ويمكن تخفيفه بإعطاء جرعة منخفضة في اليوم
 الأول ثم تزداد تدريجياً .
 - التعب العام والألم العضلي بعد أسبوع من العلاج ويتراجع لوحده ودون علاج .
 - يمكن أن يقوي من سمية الأدرينالين على العضلة القلبية .

٣ - هيكساميثيل ميلامين (H . MM) : Hexamethylmelamine

على الرغم من فعالية الدواء القليلة في معالجة سرطان الثدي وسرطان باطن
 الرحم - للمفوما - سرطان المثانة للسبب بالبلهارسيا وسرطانات الرأس والعنق إلا أن
 أهميته السريرية تنبع من تأثيره على السرطانة القلبية للمبيض وسرطان القنصبات .
 آلية التأثير لاتزال غير معروفة ولكن يعتقد بأن الدواء يثبط تكون الـ DNA و الـ
 RNA .

الخصائص الدوائية :

يعطى الدواء عن طريق الفم ويختص من الجهاز الهضمي بسرعة ويتم استقلاب
 الدواء في الكبد .
 - تصف العمر في البلازما ٢,٩ - ١٠,٢ ساعة ويبلغ تركيز الدواء في السائل النخاعي
 الشوكي ٦ ٪ من تركيزه في البلازما .
 طريقة إعطاء الدواء :

يُعطى الدواء عن طريق الفم وجرعات يومية تؤخذ بعد الطعام ويمكن إعطاء
 الريدوكسين PYRIDOXINE مع الدواء للإقلال من سمية الدواء على الأعصاب المخيطة

ولكن لم تست هذه الطريقة أي فعالية .

الجرعة الدوائية ،

أكثر الأنظمة العلاجية تعطي H. MM بحجرة ٤ - ١٢ مغ / ٢٠ وتكرر كل ٢٨

إلى ٤٢ يوم .

الآثار الجانبية ،

- تثبيط نقي العظم (متوسط) .

- غثيان - إقياء - اسهال - قهق - تشنجات بطنية .

- الغثيان يبدأ عادة بعد عدة أيام من بدء العلاج .

- إعتلال أعصاب محيطية (تشوش حسي - ضعف عضلي) .

- رعج - رجفان tremors وزيادة المنعكسات .

- أعراض عصبية أخرى مثل الهلوسة - الإختلاجات الإكتئاب وتراجع بإيقاف

الدواء .

٤ - هيدروكسي يوريا (H. U) : Hydroxy urea :

ويستخدم بشكل واسع في علاج ابيضاض الدم النقوي اللزمن وفي الحالات

الدموية الأخرى مثل : إجهار الدم Polycy Themia Vera .

- الفرغرية الأساسية - الإبيضاض الحاد ويسبب الدواء نقص عابر وسريع في الكريات

البيضاء والصفيحات الدموية .

في الهجمة الحادة Blastic crises من ابيضاض الدم النقوي اللزمن يعتبر الهيدروكسي

يوريا الدواء الأساسي الذي يبدأ به خلال فترة وضع الخطة العلاجية المناسبة .

- أظهر الدواء فعالية في علاج سرطان الكلية - الميلايوم - سرطان المبيض - سرطانات

الرأس والعنق - سرطان البروستات حيث يشارك مع باقي الأدوية أو مع المعالجة

الشعاعية .

طريقة إعطاء الدواء ،

يعطى عن طريق الفم وبعده جرعات يومية أو بحجرة يومية وحيدة وفي حال عدم

مقدرة المريض على البلع يمكن أن يحل محتوى الكبسولة مع الماء أو يؤخذ مع الطعام .
الجرعة :

الجرعة الاعتيادية اليومية ٢٠ - ٥٠ مغ / كغ حتى ينخفض تعداد الكريات لـ
أقل من ٥٠,٠٠٠ في الليتر ثم بعد ذلك تعدل الجرعة أو توقف للعلاج بشكل مؤقت
وعند معظم المرضى يمكن السيطرة على الأعراض بجرعة يومية ١ - ٣ غ وبالنسبة
لباقى الأمراض الدموية فإن الجرعة هي نفسها .

- في الأورام الصلبة : يُعطى الدواء بجرعة ٢٠ - ٣٠ مغ / كغ يومياً أو ٨٠ مع / كغ
كل ٣ أيام وتوقف للعلاج إذا هبطت الكريات البيض أقل من ٢٥٠٠ / مم^٣ أو
الصفائح لأقل من ١٠٠,٠٠٠ مم^٣ .

الآثار الجانبية :

- تثبيط نقي العظم وخاصة انخفاض البيض وتبدأ بعد ١٠ أيام .

- الغثيان - الإسهال - إمساك - التهاب القم .

٥ - الميتوتان ([®] Mitotane / Iyadren) :

الاستخدام السريري الوحيد لهذا الدواء هو معالجة سرطان قشر الكظر في حالة
التكس أو عدم إمكانية الاستئصال أو في حال وجود نقائل كما حُرب إستخدام
الدواء في المعالجة للتممة .

طريقة إعطاء الدواء :

يعطى الدواء عن طريق الفم ولما كان الدواء يتركز في الشحوم فإنه يجب أن
يعطى مع وجبات فقيرة بالدهن ويجب أن يعطى مع الدواء الستيرويدات لتعويض
انخفاض الـ *glycocorticoids* الناجم عن الدواء (مثل كورتيزون امسينات
cortisonacetate ٢٥ مغ صباحاً و ١٢,٥ مغ مساءً) ويجب الإستمرار بهذه المعالجة
التعويضية للستيرويدات لمدة شهر على الأقل بعد إيقاف الدواء وتستمر هذه المعالجة
إذا كان هناك قصور بوظائف قشر الكظر .

الجرعة :

الجرعة البدئية الإعتيادية هي من ٢ - ٦ غ / يوماً تعطى على ثلاث أو أربع جرعات وتُزاد هذه الجرعة تدريجياً حتى تصل لـ ٩ - ١٠ غ يومياً حتى حدوث السمية أو حتى وصول تركيز الدواء من المصل لـ ١٠ ميكروغرام / مل وقد سجلت جرعات قصوى هي ١٨ - ١٩ غ يومياً وتستمر المعالجة عادة لفترات طويلة من الزمن ولكن إذا لم تحصل على إستجابة خلال ٣ أشهر فإن ذلك يعني فشل المعالجة .
الآثار الجانبية :

نقص شهية - غثيان - إقياءات - إسهال - وتحدث عند معظم المرضى عندما تكون الجرعة اليومية ٨ - ١٠ غ .

- الآثار العصبية : الإكتئاب الشديد - التلعس - الدوار - الرنح Ataxia اضطرابات في الرؤية - طفح جلدي تحسسي - بعض الآثار النادرة (التهاب المثانة ترقى - بيلة بروتينية - بيلة دموية - ارتفاع توتر شرياني - ألم عضلي - هبوط الكريات البيض - لارتفاع هائل الكبد والحمى) .

٦- بروكاربازين (^{١٥}Nutlin) procarbazine :

بالرغم من فعالية الدواء في معالجة إحصار الدم polycythemia vera - الميلايوم medulloblastoma - سرطان القصبات والورم النقوي المتعدد إلا أن أكثر الإستخدامات السريرية هي في للشاركات الدوائية لمعالجة داء هودجكن ولفوما لاهودجكن .
آلية التأثير :

إن استقلاب الدواء في الكبد يؤدي إلى إنتاج جنور حرة نشطة مثل بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide والفورم ألدهيد Formaldehyde والهيدروكسيل التي تقلن الحمض النووي DNA والدواء يعمل على المرحلة S من دورة الحياة .
طريقة الإعطاء :

الدواء سريع الإمتصاص من الجهاز الهضمي لذلك يعطى عن طريق الفم بثلاث جرعات يومية ويجب ألا يستعمل مع دواء الإيثانول Ethanol أو الإيفرين ephedrine .

- مضاد الهيستامين ومضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات tricyclic anti depressant وعدم استخدامه مع بعض الأطعمة الغنية بالتسرامين tyramine (مثل الجبنه والملوز) ويجب الإبتعاد عن إعطاء المنومات القوية مثل الباربيتورات (barbiturate) لأن للبروكاربازين تأثير منوم متوسط .
الجرعة ،

الجرعة الإعتيادية ٥٠ - ٢٠٠ مغ / ٢م يومياً لمدة ١٠ - ٢٠ يوم وتخفيض الجرعة عند تراجع وظائف الكبد والكلية .
الآثار الجانبية ،

تثبيط نقي العظم الذي قد يبدأ متأخراً (بعد ٤ أسابيع) ويحتاج لفترة طويلة للشفاء (٦ أسابيع) .

- التأثيرات المضمية : غثيان - قهم - الإسهال - ويمكن الإقلال منها باليدء بجرعة منخفضة ثم زيادتها تدريجياً .

- الآثار التحسسية : الطفح الجلدي - الإرتشاحات الرئوية - والحصى ويمكن الإقلال منها بإستخدام الستيروئيدات القشرية corticosteroides .

- التأثيرات العصبية: إكتئاب - الأرق - العصبية - الهلوسة - الرنح - التشوش الحصى - الإختلاجات .

- غياب الحيوانات المنوية والطمث يمكن أن يحدث بالجرعات العالية وقد لا تتراجع حتى بتوقيف الدواء .

- للدواء تأثير مسرطن .

٧- السيسبلاتين (Cisplatin (Platinol[®] :

- الإسم الكيميائي cis - diammine dichloroplatinum II (CDDP) . وله طيف واسع في معالجة الأورام ولكن دوره في معالجة سرطان الخصية لا يزال هو الأهم حتى وقتنا هذا ففي حال وجود نكث من سرطان الخصية فإن معدل الإستجابة التام للأنظمة الحاوية على السيسبلاتين يصل حتى ٨٠ ٪ وقد تم شفاء ٧٠ ٪ من الحالات وكذلك كل

الحالات المبكرة من سرطان الخصية وذلك بإعطاء الأنظمة الحاوية على السيسبلاتين
كمعالجة متممة .

ويعتبر السيسبلاتين من أكثر الأدوية فعالية في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا
(S.C.L.C) وفي معالجة الغرن العظمي المتقدم osteosarcoma وقد تم إستخدامه
حديثاً في المعالجة للمتمة لهذا المرض ولكن تأثيره أقل على باقي أورام النسيج الرخوة
ويستخدم السيسبلاتين أيضاً في معالجة سرطان المثانة - البروستات - سرطان عنق
الرحم - باطن الرحم وسرطان المبيض .

وكما يستخدم في معالجة سرطان الرأس والعنق وسرطان المري وأورام thymos
التيوس والميلاتوم الخبيث وله فعالية أيضاً في سرطان الثدي وورم الأرومات العصبية
Neuroblastoma .

الخصائص الدوائية :

تصفية الدواء من البلازما تتم بسرعة خلال الساعتين الأولتين من الحقن ولكن
بعد ذلك تتباطأ عملية التصفية وذلك لإرتباط الدواء ببروتينات البلازما والكريات
الحمر ويتباطل زمن التصفية بشكل كبير في حال تراجع وظائف الكلية أو الحبن .
يخترق الدواء بشكل ضعيف الحواجز الدماغية الوعائية ولكنه يدخل المسائل
الدماغية الشوكي بعد الحقن الوريدي بتركيز قليلة . يفرز الدواء بشكل رئيسي في
البول .

طريقة إعطاء الدواء :

يعطى الدواء عادة بالثريب الوريدي intravenous infusion كما يمكن إعطائه
بالحقن داخل اليرتوان ولكن لاتزال قيد التجربة . في البداية كان الدواء يعطى حقناً
وريدياً ودفعة واحدة ولكن السمية الكلوية ألقت هذه الطريقة ويجب إمالة المريض
بإعطاء السوروم للمحي ولعدة ساعات قبل إعطاء الدواء الذي يمدد أيضاً بالسوروم
الفيزيولوجي (٩ ٪ كلور الصوديوم) بتركيز حوالي ٠,١ إلى ١ مغ / مل كما يعطى
المانيتول ٢٥ - ٥٠ مغ أو الفيوروسيميد Furosemide ١٠ - ٤٠ مغ عند بدء إعطاء

الدواء وأخيراً فإن الدواء يعطى بتثريب وريدي خلال ١ - ٢٤ ساعة للإقلال من الإقياء والسمية الكلوية.

الجرعة الدوائية :

ويعطى بجرعات متنوعة ولكن بشكل عام يعطى بجرعة ٤٠ - ١٢٠ مغ / ٢م بجرعة واحدة أو ٥ - ٣٣ مغ / ٢م يومياً ولدة ٣ - ٥ أيام ويكرر بفواصل زمنية تراوح من ١ - ٤ أسابيع حسب تحمل المريض .
الآثار الجانبية :

- السمية الكلوية ولكن يمكن تجنبها بالإمهاء الجيدة .

- الآثار الهضمية : غثيان - إقياء خلال ال ٢٤ ساعة ويجب أن تعطى مضادات الإقياء بشكل وقائي ويستمر لمدة اسبوع بعد إعطاء الدواء .
- تثبيط نقي العظم .

- الآثار التحسسية مثل ظاهرة فرط التحسس (شرى - طفح جلدي - الصلعة التأقية) . ويمكن السيطرة على الأعراض بإعطاء مضادات الهيستامين والسيتروكلينات القشرية وأحياناً الأدرينالين .

الآثار تحت الحادة :

- يعتبر السيسبيلاتين ساماً على الأنابيب الكلوية وخاصة القطعة S القريبة وتزداد هذه السمية عند إستخدام الأمينو غليكوزيد ولذلك تستخدم بحذر عند الاشخاص المعالجين سابقاً بالسيسبيلاتين .

- إنخفاض المغنيزيوم يحدث في ٦٠ ٪ من الحالات وذلك لزيادة للمغنيزيوم في البول ولكن غير شائع حدوث الأعراض مثل الإضطرابات العضلية العصبية .

وإن إعطاء المغنيزيوم وقائياً لا يمنع زيادة طرح للمغنيزيوم من الكلية ولكن إذا حدث هبوط الكالسيوم في المصل فيجب تعويض المغنيزيوم قبل إعاضة الكالسيوم .

- يسبب الدواء عقم مؤقت عند معظم المرضى وخاصة عند المعالجين بسبب سرطان الخصية فيلاحظ غياب الحيوانات المنوية بعد الجرعة الثانية ولكن يمكن أن يعود التعداد

للطبيعي عند ٤٠ ٪ من المرضى بعد ١,٥ - ٢ سنة .

الآثار المزمنة : - السمية العصبية والتي تتظاهر باعتلال الأعصاب المحيطية .

- السمية على العصب السمعي (إضطرابات دهليزية - الصمم) .

- ظاهرة رينود الوعائية - الحوادث الدماغية الوعائية (C.V.A) .

- إمكانية حدوث سرطان آخر أو ايضاض دم .

٨ - كاربوبلاتين Carboplatin :

تم تصنيع الدواء عام ١٩٨٠ من قبل العللين كلير و روزينسورغ clear and

rosenberg وهو أول مشابهات السيسبلاتين وله نفس الفعالية .

طريقة إعطاء الدواء :

يعطى بترتيب وريدي خلال ١٥ دقيقة أو أكثر وليس هناك حاجة للإماعة قبل

حقن الدواء أو إعطاء المدرات ويمكن إعطاء حقناً بالمريتوان ولكنها لا تزال قيد

التحيرة .

الجرعة الدوائية :

يعطى كدواء وحيد بجرعة دوالية ٤٠٠ - ٥٠٠ مغ / ٢م في اليوم الأول كل ٢٨^١

يوم في الحالة العامة الحسنة والصورة الدموية الجيدة بجرعة ٢٤٠ - ٣٢٠ مغ / ٢م

عندما يكون هناك انخفاض في التعداد الدموي (الكريات أكثر من ٢٠٠٠ / ٢م

والصفيحات أكثر من ١٠٠,٠٠ / ٢م) .

الآثار الجانبية :

- تثبط نقي العظم .

- السمية على الكلية غير شائعة .

- الإقياء يلاحظ عند ٥٠ ٪ من المرضى عادة خلال الـ ٦ ساعات الأولى

ويراجع بعد ١٢ ساعة .

- السمية على الأعصاب المحيطية والسمية على العصب السمعي .

- تساقط الأشعار والطفح الجلدي .

الادوية الهرمونية في معالجة السرطان

Hormonal agents for the treatment of cancer

المعالجة الهرمونية للسرطان جزء مهم وفعال لعلاج كثير من السرطانات الحساسة للهرمونات مثل سرطان الثدي - سرطان باطن الرحم والبروستات التي يمكن علاجها بشكل فعال بالتدخلات الهرمونية (الضهي والخصي الجراحي surgical ablative -- المركبات الشبيهة بالهرمونات - مضادات الهرمونات) .

في الأمراض المقاومة الخبيثة (لنفوما - هودجكين - ابيضاض الدم - الورم النقوي) فإن إستخدام الستيرويدات القشرية جزء من المعالجة وهناك بعض الحالات التي يمكن إستخدام المعالجة الهرمونية فيها مثل سرطان الثدي - الكلى - الميلايومتوما . وأخيراً يمكن إستخدام بعض الهرمونات في المعالجة الداعمة Supportive Care مثل الستيرويدات كمضادات إقياء والأندروجين كعوامل مساعدة على البناء anabolic والبروجيسترون كفاتح للشهية ودواء يساعد على البناء .

١ - الستيرويدات القشرية :

وتعمل من تركيب الـ DNA - الانقسام الخلوي ونمو الخلية ونمايزها differentiation وتوسط في استقلاب الخلية السليمة والمرطانية .

أبحاث عديدة بينت قدرة الستيرويدات القشرية على قتل الخلية الخبيثة في اللمفوما وذلك بتنظيم دورة حياة الخلية بإدخال الخلية بطور الراحة G_0 و G_1 أما الآلية الدقيقة لإحلال الخلية فلا تزال غير معروفة .

ولكن بعض الدراسات الحديثة بينت قدرة الديكساميثازون على التثبيط التوعى لانتاج الانترلوكين 2 interleukin 2 والغاما انترفيرون interferon - γ . كما بينت الدراسات على قدرة الديكساميثازون على إنتاج عوامل النمو - يتا transforming growth factor - β . في سرطان الثدي الذي تكون فيه للمستقبلات الاسروجينية إيجابية

وهذه العوامل مثبطات قوية لنمو الخلايا السرطانية لسرطان الثدي سواءً كانت إيجابية أو سلبية المستقبلات .

بعض أنواع الستيروئيدات القشرية المستخدمة سريريًا :

١ - كورتيزون أسيتات - cortison acetate .

الجرعة ٢٥ - ٣٠٠ ملغ يومياً حسب المرض والاستطباب .

٢ - هيدروكورتيزون - Hydrocortisone .

الجرعة ٢٠ - ٢٤٠ ملغ / يومياً حسب المرض والاستطباب .

٣ - بريدنيزولون - prednisolone .

الجرعة من ٥ - ١٠٠ ملغ / يومياً حسب المرض والاستطباب .

٤ - بريدنيزون - prednisone .

الجرعة من ٥ - ١٠٠ ملغ / يومياً .

٥ - ميثيل بريدنيزولون methyl prednisolone .

الجرعة ٤ وحتى ٢٠٠ ملغ يومياً حسب المرض والاستطباب .

٦ - ديكساميثازون - dexamethason .

الاستطبابات :

تعتبر جزء من علاج عدة أمراض خبيثة مثل :

- ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد A.L.L .

- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن C.L.L .

- الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma .

- داء هودجكن ولقوما لاهودجكن .

بالإضافة لذلك تلعب الستيروئيدات القشرية دوراً في الإقلال من تقاعلات

الأضداد في فقر الدم الانحلالي وانخفاض الصفائح المناعي Immunothrombocytopenia .

وعند استخدامها في هذه الحالة تعطى لفترة طويلة وجرعة قليلة من ١٠ - ٢٠ ملغ / يومياً .

في داء هودجكن ولفوما لاهودجكن تعتبر جزءاً من النظام العلاجي وتُعطى بجرعة ٦٠ - ١٠٠ ملغ / يومياً ولمدة ٧ سبعة أيام إلى ١٤ يوماً .

- يمكن إستخدامها كمضادات إقياء خاصة الديكساميثازون وجرعة ١٠ ملغ .

- يمكن أن تستخدم في تحسين الأعراض مثل الإقلال من وذمة الدماغ وفي حال القصور التنفسي وفي إرتفاع كالسيوم المصل وفي تخفيف الألم الناجم عن النقائل العظمية .

٢ - الإستروجينات Estrogens :

لقد أثبتت عدة دراسات على قدرة الإستروجين لتنبه إنتاج عوامل نمو هرمونية في خلايا سرطان الثدي حيث يرتبط الإستروجين بمستقبلات خاصة في الخلية وينبه إنتاج أنزيمات مثل DNA polymerase — ثيمدين كيناز thymidin kinase — وهوريدسين كيناز uridine kinase وأنزيمات أخرى .

كما لوحظ منذ سنوات طويلة أن سرطان البروستات يتأثر بالأندروجين لذلك يتراجع الورم باستئصال الخصيتين أو بإعطاء الإستروجين بجرعته الدوائية ومنذ ذلك الوقت عرف أن تثبيط إنتاج الإندروجين هي للمعالجة الأساسية لسرطان البروستات المنتشر .

وخلال السنوات القليلة الماضية تم تكثيف الجهود العلمية لزيادة المعرفة حول السيطرة على سرطان البروستات بالمعالجة الهرمونية ولوحظ أن ٩٠ - ٩٥ ٪ من الإندروجين عند الرجل يفرز من الخصية gonadal testosterone . وينظم إفرازه بواسطة النخامة بالهرمون اللوتن (L . H) Luteinizing Hormone وخلال العقد الماضي تم إكتشاف هرمون يفرز من تحت المهاد HYPOTHALAMUS يدعى الهرمون الخاث لإفراز القند (G . N . R . H) Gonadotropine Hormone Relzing H . وتبين أنه المسؤول المباشر عن تركيب وإفراز : القند Gonadotropine Hormone من النخامة و LH والهرمون الخاث للحريب Follicular - Stimulating Hormone FSH . وفيما بعد تبين أن عدة مركبات

مشابهة للـ GNRH يمكن أن تثبط إفراز L . H و FSH وبالتالي التستسترون أمادور

الكظر والهرمونات المفرزة منه في غو سرطان البروستات لايزال قيد الدراسة .

المركبات الإستروجينية المستخدمة سريرياً ،

١ - دي إيثيل ستيلبيستروول (DES) Diethyl stilbestrol .

- في سرطان الثدي ٥ ملغ ثلاث مرات يومياً أو أكثر .

- في سرطان البروستات ١ - ٣ مغ يومياً .

٢ - إستراديول Estradiol

- سرطان الثدي ١ مغ ثلاث مرات يومياً .

- سرطان البروستات ١٥ ، ٠ - ٢ مغ يومياً .

٣ - conjugated estrogen

- سرطان الثدي ١٠ مغ ثلاث مرات يومياً

- سرطان البروستات ٢٥ ، ١ - ٢ مغ يومياً .

٤ - الإستروجين Esterified Estrogen

- سرطان الثدي ١٠ مغ ثلاث مرات يومياً .

- سرطان البروستات ٢٥ ، ١ - ٢ مغ يومياً .

٥ - كلوروتياسينين chlorotiasensine

- سرطان البروستات ١٢ حتى ٢٥ مغ يومياً .

لقد تبين أن للإستروجين بجرعاته العلاجية تأثير فعال في علاج سرطان الثدي

المنتشر Metastatic Breast Cancer وسرطان البروستات . بالنسبة لسرطان الثدي فإن

معدل الإستجابة للمعالجة الهرمونية متعلق بالمظاهر الحيوية للورم والمریضة فقد أثبتت

الدراسات على تأثير المستقبلات الإستروجينية في الخلية الورمية على الإستجابة إذ

لوحظ أن ٥٠ ٪ من حالات المستقبلات الإستروجينية الإيجابية و ٣٠ ٪ من الحالات

بعد سن اليأس غير معروفة المستقبلات تستجيب للمعالجة الهرمونية والإستجابة الكبيرة

تلاحظ في حال إصابة النسيج الرخوة (ندي - عقللغاية - جلد) أكثر من الإصابات الحشوية فيما عدا النفاثل الرئوية والإنصباب الجنبي فإنهما يستجيبان للمعالجة كما في حالة النسيج الرخوة .

إن إستخدام الإستروجين مخلود عادة في للمريضات بعد سن اليأس وأكثر الأنواع إستخداماً هو DES وتبدأ الجرعة من ٥ - ١٠ مغ يومياً وتزداد تدريجياً للحد الأقصى المحتمل من قبل للمريضة (١٥ - ٢٥ مغ يومياً) .
- أكثر أنواع الإستروجين إستخداماً في سرطان البروستات هو DES ولقد لوحظ أن الجرعة ١ مغ و ٥ مغ يومياً متساوية في التأثير ولكن إمكانية حدوث الإختلاطات القلبية الوعائية تكون أقل في الجرعة المنخفضة .

أكثر إختلاطات للمعالجة هي التشنج - الصفات الأكتوية الأخرى مثل نعومة الصوت - توزع الدهون والأشعار في الجسم وأخيراً الإضطرابات القلبية الوعائية .
- الآثار الجانبية للإستروجين عند إعطائه بالجرعة العلاجية نقص شهية - غثيان وإقياء - تضخم ومضض في الثدي - إحتباس سوائل - صداع وفرط تصبغ الحلمة وثبات الجلد.

٣ - البروجيسترون Progesterone :

ولها تأثير على تكاثر ونمايز الخلية وآلية تأثيرها تشمل التأثير غير المباشر على مانعت المهاد - النخامة pituitary - hypothalamus حيث تثبط الهرمون المحرر للغند
G . N . R . H

ولقد لوحظ أن هناك مستقبلات خلوية خاصة بالبروجيسترون وبينت الدراسات قدرة البروجيسترون على تثبيط نمو الخلية الورمية في سرطان الثدي إذا كانت مستقبلات الإستروجين والبروجيسترون إيجابية وعدم تأثيره في حال كون هذه المستقبلات سلبية .

للمركبات المستخدمة سريريا :

١ - ميلروكسي بروجيسترون Medroxy progesterone acetate

الجرعة بسرطان الثدي ≤ 400 مغ / اسبوعياً .

سرطان الغروستات ≤ 400 مغ / اسبوعياً .

سرطان باطن الرحم ≤ 1 غ اسبوعياً .

٢ - هيلروكسي بروجيسترون Hydroxy progesterone

سرطان الثدي ≤ 400 مغ / اسبوعياً .

سرطان الغروستات ≤ 400 مغ / اسبوعياً .

سرطان باطن الرحم ≤ 1 غ / اسبوعياً .

٣ - ميجيستورول (Megace[®]) Megestrol acetate

الجرعة : سرطان الثدي ≤ 160 مغ يومياً .

- سرطان الغروستات ≤ 320 ملغ / يومياً .

- سرطان باطن الرحم ≤ 320 مغ / يومياً .

وتبين أن للمروجيسترون تأثير على سرطان المبيض كما تبين أن هناك مستقبلات للمروجيسترون والإستروجين في خلايا سرطان المبيض وقد إستعملت جرعات عالية من البروجيسترون 400 - 800 مغ Megestrol مفردة أو بالمشاركة مع دواء كيميائي مضاد للسرطان .

في الماضي كان البروجيسترون يستخدم في معالجة سرطان الكلية حيث وجد أن معدل الإستجابة يصل حتى ١٦٪ ولكن التقارير الحديثة لاتشير لهذه الإستجابة .

إلغاء الإفراز جراحياً : Surgical ablative therapy :

الضهي والتخصي castration - استئصال النخاع hypophysectomy واستئصال الكظر adrenalectomy . هي الوسائل الجراحية لتعديل الحالة الهرمونية - استئصال الخصية عند الإصابة بسرطان الثدي عند الرجال وسرطان الغروستات واستئصال

المبيضين عند المصابات بسرطان الثدي هي أكثر الوسائل إستخداماً وشيوعاً وفعالية أما استئصال النخامة والكظر فهما وسيلتان تميزان بالصعوبة والتعقيد على الرغم من نتائجها وتأثيرها في سرطان الثدي ولكن لوجود دواء الأمينو غلوتيثاميد aminoglutethimide الذي يؤدي لنفس نتائج استئصال الكظر ووجود الأدوية الهرمونية الأخرى جعل من هاتين الوسيلتين أقل إستخداماً .

وعند النساء في سن النشاط التناسلي وفي حال إصابتهن بسرطان الثدي المتقدم فإن إستئصال المبيضين (منهى جراحى) يعتبر خطوة أساسية في العلاج ومعدل الإستجابة يعتمد على حالة المستقبلات الهرمونية وفي حال عدم معرفة المستقبلات معدل الإستجابة ٣٠٪ وعند كون المستقبلات إيجابية ٥٠٪ والأكثر أهمية أن إستئصال المبيضين يمكن أن يكون معالجة هرمونية فعالة عند حدوث النكس في سن النشاط التناسلي .

- إستئصال المبيض كعلاج متممة Adjuvant تم دراسته قبل توفر المعلومات عن المستقبلات الهرمونية بعض الدراسات أشارت إلى أنه يؤدي إلى زيادة معدل الحياة والإقلال من معدل النكس الموضعي ولكن في هذه الحالة لا يمكن أن نراقب الإستجابة للمعالجة الهرمونية ولذلك لم يعد هذا الإجراء مستطباً حالياً أما بالنسبة للرجال فإن إستئصال الخصيتين هي الخطوة الأساسية في المعالجة الهرمونية .

مضادات الإستروجين anti Estrogens :

وهي أدوية تثبط فعل الإستروجين بمنع إرتباط الإستراديول مع المستقبلات الإستروجينية وكذلك تزيد من إرتباط الهرمونات الجنسية مع البروتينات في المصل مما يؤدي لنقائل من مستوى الإستراديول الحر في الدم .
للهيكلية المتوفرة للإستخدام السريري :

١ - تاموكسيفين Tamoxifen :

وبإكتشافه أصبح من الممكن المعالجة بأعراض جانبية قليلة وخاصة في الورد ذو

للمستقبلات الإيجابية ويعتبر حالياً الدواء الهرموني الأول والعلاج المثالي للمريضات في سن اليأس والجرعة الاعتيادية هي ١٠ مغ مرتين يومياً والجرعات العالية تزيد من السمية دون أي زيادة في الفعالية . في حال كون المستقبلات الإستروجينية إيجابية ER+ فإن الورم يستجيب للمعالجة الهرمونية بمعدل ٣٥ - ٧٠٪ (حسب موقع الورم) أما في حال كون المستقبلات سلبية ER- فإن الإستجابة لا تتجاوز الـ ٥٪ على الرغم من أن الإستجابة للتاموكسيفين لوحظت في ١٥ ٪ من الحالات سلبية المستقبلات ER- هذا بالنسبة للمريضات في سن اليأس أما دور التاموكسيفين في سن النشاط التناسلي فلم يزل قيد الدراسة ولكن يبدو أن معدل الإستجابة يشابه معدل الإستجابة لاستئصال المبيضين ولكن إستخدام التاموكسيفين يأتي في الدرجة الثانية بعد الضهي الجراحي أما إستخدام التاموكسيفين كمعالجة متممة Adjuvant . فإنه أدى إلى زيادة معدل الحياة وإقلال معدل النكس عند المريضات بعد سن اليأس إذا كانت المستقبلات إيجابية ER+ وبينت الدراسات أيضاً على إقلال التاموكسيفين لمعدل النكس عند المريضات بعد سن اليأس وعند كون العقد سلبية وخاصة إذا كانت المستقبلات إيجابية لكن لم يلاحظ أي ازدياد في معدل الحياة . إستخدام التاموكسيفين كمعالجة متممة عند مريضات سن اليأس في حال كون المستقبلات سلبية وعند المريضات في سن النشاط التناسلي لا يزال قيد الدراسة .

٢ - مثبطات الأروماتاز *Aromatase inhibitors* : أمينو غلوتيثيميد *Amimoglit* (A . G) *thamide* ويثبط إنقلاب الكوليسترول إلى جاما ٥ - برغنيولون *pregnelons* - 5 - ٥ بالتثبيط التنافسي مع سيتوكروم ب - ٤٥٠ *cytochrom p - 450* . وهذا يثبط تشكل الأندروجين وبالتالي (A . G) يثبط إنتاج الأندروجين والألدسترون من الكظر وكذلك يثبط عملية الـ *Aromatization* التي يتم فيها تحول الأندورجين إلى الإستروجين.

الأثار الجانبية للدواء هي : الغثبان - الإقياء - التعلس - الرنح - الطفح الجلدي - نقص

الصفائح ونقص نشاط الكظر .

أما الدواء المسمى ٤ - هيدروكسي أندروستيستيرون (40 HA) hydroxy stenedione - 4 فإنه دواء فعال وآثاره الجانبية قليلة ولا يحتاج لإعطاء الستيرويدات القشرية (معالجة تعويضية) كما في (A . G) ولذلك قد يكون له دوراً مهماً في سرطان الثدي فهو يثبط تحول الأندروستيستيرون androstenedione للأستروجين .

الأمينوغلوثيريميد A . G دواء يُعطى مفعولاً مشابهاً لاستئصال الكظر لذلك فهو يستخدم في معالجة سرطان الثدي المنتشر وسرطان البروستات أما الـ (4.0HA) فيستخدم في علاج سرطان الثدي . بالنسبة لجرعة الـ A . G فهي ٢٥٠ مغ ٤ مرات يومياً ونظراً لآثاره الجانبية فإنه يستخدم كخط ثالث بعد استخدام التاموكسيفين والبروجيستيرون ويحتاج استخدامه لتعويض الستيرويدات بإعطاء الهيدروكورتيزون ٤٠ - ١٠٠ مغ يومياً أو مايعادلها .

٣ - الأندروجين Androgens :

الآلية التي يتم فيها تثبيط الخلية الورمية لسرطان الثدي بجرعات عالية من الأندروجين لاتزال مجهولة بالرغم من أن المعلومات المخبرية والمسريرية تشير إلى تثبيط إنتاج الخاثات من النخامة وبالتالي الإقلال من الإستروجين ولقد لوحظ أن الأندروجين يرتبط بالمستقبلات الإستروجينية للخلية إذا كان تركيزها أكثر بـ ١٠٠٠ مرة من تركيز الإستروجين وفي هذه الحالة يمكن أن تؤدي لتكاثر خلية سرطان الثدي .

للكيمات المستخدمة سريرياً ،

١ - التستسترون testosterone

الجرعة ٥٠ - ١٠٠ مغ حقناً عضلياً ثلاث مرات اسبوعياً .

٢ - ميثيل تستسترون methyl testosterone

الجرعة ٢٠٠ مغ يومياً .

٣ - فلوكمسي ميسترون Fluxy mesterone (Halotestine[®])

الجرعة ١٠ مغ ثلاث مرات يومياً .

٤ - تيسولاكون (testolactone[®])

الجرعة ٢٥٠ مغ ٤ مرات يومياً .

أما الآثار الجانبية لهذه المركبات فهي الشعرانية - الصوت الخشن وضخامة البظر ولذلك فهي غير مفضلة .

مضادات الأندروجين Anti androgens :

ويستخدم في معالجة سرطان البروستات المنتشر وتقسم إلى مضادات ستيرويدية

steroidal ومضادات غير ستيرويدية nonsteroidal . ومن المضادات غير الستيرويدية

المتوفرة للإستخدام السريري هي :

- فلوتاميد Flutamide

ويعطى بجرعة ٢٥٠ مغ ثلاث مرات يومياً .

ومن آثاره الجانبية : الإسهال - التشنجات البطنية وحس انزعاج يوصف من قبل

المريض بالألام الغازية (gas pains) .

المركبات الشبيهة بالهورمون المحرر للهرمون الملوتن LHRH analogues :

وتؤدي لتثبيط إفراز التستسترون غير قابل للتراجع إذا إستخدمت لفترات طويلة

(عدة أشهر) ولذلك فإن العلاج يُعطى بشكل دائم .

للمركبات المتوفرة للإستخدام السريري :

١ - ليبروليد Leuprolide[®] (louprom[®])

الجرعة اليومية ١ ملغ حقناً تحت الجلد .

الجرعة الشهرية ٧,٥ ملغ حقناً تحت الجلد .

ويستخدم في علاج سرطان البروستات ويلغني استئصال الخصيتين أكثر الأعراض

الجانبية التوهج الحار والعانة .

وهناك عدة مركبات أخرى مثل Buserelin و Noforelin .

المشاركة الهرمونية لسرطان البروستات :

إن مشاركة ما بين استئصال الخصية والتركيبات الشبيهة بالـ (L.H . R.H) تعتبر أفضل من كلا الوسيلتين بمفردها ومن الأدوية التي يمكن أن تؤدي لتثبيط القند gonadal والكظر هو الكتيوكونازول ketoconazol . وهو دواء مضاد للفطور أساساً ولكن عند استخدامه بجرعات عالية يؤدي لتثبيط إفراز الهرمونات الحادة للقند من النخامة والكظر وجرعته هي ٤٠٠ مغ ثلاث مرات يومياً ونتائجه تكون أفضل عندما يكون المريض غير معالج سابقاً هرمونياً أكثر الآثار الجانبية شيوعاً غثيان وإقياء وارتفاع حمائر الكبد ويفضل ان يُعطى مع الدواء الهيلروكوزيترون بمقدرا ٤٠ - ١٠٠ مغ يومياً .

الانظمة العلاجية في المشاركة الكيميائية Combination chemotherapy programs

أولاً - سرطان الثدي breast cancer :

١ - النظام العلاجي AC :

A - الأدريناميسين Adriamycin ٤٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٢٠٠ مغ / ٢م عن طريق الوريد في اليوم ٣ و ٦ يكرر كل ٢١ يوم .

٢ - النظام العلاجي CAF :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

A - أدريناميسين Adriamycin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

F - فلورويوراسيل 5-Flourouracil ٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

ملاحظة : يختلف هذا النظام العلاجي عن النظام FAC في أن الفلورويوراسيل يعطى في النظام الأخير في اليوم الأول والثامن ويكرر هذا العلاج كل ٢١ يوم .

٣ - المشاركة الدوائية المتممة CMF adjuvant :

١ - تحت سن الـ ٦٠ سنة .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الوريد في اليوم الأول وحتى الرابع عشر .

M - ميثوتركسات Methotrexate ٤٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

F - فلورويوراسيل 5Fu ٦٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

ب - فوق سن الـ ٦٠ سنة :

C - سيكلوفوسفاميد ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الوريد من اليوم الأول وحتى الرابع عشر .

- M - ميتوتركسات ٣٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .
 F - فلوروراسيل ٤٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .
 يكرر كل ٢٨ يوماً .

٤ - CMFP :

نفس النظام CMF ولكن يضاف :

- P - البريدنزون Prednisone ٤٠ مغ / ٢م يومياً من اليوم الأول وحتى الرابع عشر ،
 يكرر كل ٢٨ يوماً .

٥ - النظام العلاجي CMFVP :

- C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٤٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
 M - ميتوتركسات Methotrexate ٣٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .
 F - فلوروراسيل 5-Fluorouracil ٤٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول
 والثامن .

- V - فنكريستين Vincristine ١ مغ حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .
 p - بيرينزون ٢٠ ملغ عن طريق الفم ٤ مرات يومياً من اليوم الأول وحتى السابع ،
 يكرر كل ٢٨ يوماً .

٦ - النظام العلاجي CMF :

- C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٤٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
 M - ميتوتركسات Methotrexate ٣٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .
 F - فلوروراسيل 5-Fu ٤٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن ، يكرر
 كل ٢٨ يوماً .

٧ - نظام كوبر cooper Regimen :

- فلوروراسيل 5-Fu ١٢ مغ / كغ وردي كل أسبوع لمدة ٨ أسابيع ثم كل
 أسبوعين لمدة سبعة أشهر .

- ميثوتركسات Methotrexate ٠,٧ مغ / كغ أسبوعياً حقناً وريدياً لمدة ٨ أسابيع ثم كل أسبوعين لمدة شهر .

- فنكريستين Vincristine ٠,٣٥ مغ / كغ أسبوعياً حقناً وريدياً لمدة ٥ أسابيع ثم مرة كل شهر .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٢مغ / كغ يومياً عن طريق الفم لمدة ٩ أشهر .
- بريدنيزون Prednisone ٧٥ مغ / كغ يومياً عن طريق الفم $\times ١٠$ أيام ثم ٠,٥ الجرعة السابقة يومياً $\times ١٠$ أيام ثم ٠,٥ الكمية يومياً $\times ١٠$ أيام ثم ٥ مع يومياً $\times ٢٠$ يوماً ثم يوقف .

٨ - النظام العلاجي FAC :

F - فلورورابايل 5Fu ٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .
A - أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول وتمطى بتثريب وريدي مستمر لمدة ٤٨ - ٩٦ ساعة .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول يكرر كل ٢١ يوماً .

٩ - VTAH :

- فنبلاستين Vinblastine ٤,٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .
- أدرياميسين Adriamycin ٤٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .
- ثيوتيبا thiotepa ١٢ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .
- فلوكسي ميسترون Flouxymesterone ٣٠ مغ عن طريق الفم يومياً .
يكرر كل ٢١ يوماً .

٩٠ - فنبلاستين + ميتومايسين Vinblastine + Mitomycin .

أول شوطين First tow cycles :

- ميتومايسين Mitomycine ١٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول واليوم الثامن

والعشرون .

- فنبلاستين Vinblastine ٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً في الأيام ١ - ١٤ - ٢٨ - ٤٢ .
الأنشواط الأخرى التالية :

- ميتومايسين ١٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- فنبلاستين ٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٢١ .
تكرر كل ٦ - ٨ أسابيع .

ثانيا - سرطان المستقيم والكولون Colorectal Cancer :

١ - معالجة متممة Adjuvant therapy :

الفلورويوراسيل + ليفاميزول 5-Fu + Levamisole .

- فلورويوراسيل 5-Fu ٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً يومياً لمدة خمسة أيام ثم ٤٥٠
مغ / ٢م أسبوعياً لمدة ٤٨ أسبوع .

- ليفاميزول Levamisole ٥٠ مغ كل ٨ ساعات لمدة ٣ أيام يكرر كل ١٤ يوماً .

ب - معالجة السرطان المتقدم للمعد Metastatic Disease :

١- فلورويوراسيل + ليوكوفورين 5-Fu + Leucovorin

جرعة عالية High Dose

- 5-Fu (فلورويوراسيل) ٦٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً كل أسبوع لمدة ٦ أسابيع ثم
راحة أسبوعين تكرر كل ٨ أسابيع .

لو كوفورين ٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً أسبوعياً لمدة ٦ أسابيع ثم راحة اسبوعين .
٢- فلورويوراسيل + لو كوفورين

جرعة منخفضة low dose

- فلورويوراسيل 5-Fu ٣٧٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً يومياً لمدة ٥ أيام .

ليوكوفورين Leucovorin ٢٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً لمدة ٥ أيام .

تكرر بعد ٤ أسابيع ثم بعد ٨ أسابيع ثم بعد ذلك كل ٥ أسابيع .

٣ - النظام العلاجي MOF - strep

- S emustine (Methyl CCNU) ٣٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الخامس كل ١٠ أسابيع .

- Vincristine ١ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول ويكرر كل ٥ أسابيع .

- فلورويوراسيل 5-Fu ٣٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول وحتى الخامس ويكرر كل ٥ أسابيع .

- سترتوزوتوسين streptozotocin ٥٠٠ مغ / ٢م في الأول ثم كل أسبوع .
يكرر كل ١٠ أسابيع .

ثالثاً - سرطان المعدة Gastric Cancer :

١ - النظام العلاجي EAP :

E - إيتوبوسيد Etoposide ١٢٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم ٤ - ٥ - ٦ .

A - أدرياميسين Adriamycin ٢٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم ١ - ٧ .

p - سيسبلاتين Cisplatin ٤٠ مغ / ٢م في الأيام ٢ و ٨ .

يكرر كل ٣ - ٤ أسبوع .

٢ - النظام العلاجي EFP :

E - إيتوبوسيد Etoposide ٨٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في الأيام ١ - ٣ - ٥ .

F - فلورويوراسيل 5-Fu ٩٠٠ مغ / ٢م يومياً من اليوم ١ وحتى ٥ بترتيب وردي

مستمر continuous infusion .

P - سيسبلاتين Cisplatin ٢٠ مغ / ٢م من اليوم الأول وحتى الخامس

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ - النظام العلاجي FAM :

F - فلورويوراسيل 5-Fu ٦٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في الأيام ١ - ٨ - ٢٩ - ٣٦ .

M - ميتومايسين Mitomycin c ١٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

A - أدرياميسين ٣٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في الأيام ١ - ٢٩ .

يكرر كل ٥٦ يوماً .

٤ - FAME :

F - فلوروريسايل 5-Fu ٣٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في الأيام ١ حتى ٥ ومن اليوم

٣٦ - ٤٠ .

A - أدرياميسين Adriamycin ٤٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ - ٣٦ .

Mc - (Methylocnu) Scmistine ١٥٠ مغ / ٢م عن طريق الفم في اليوم الأول .

يكرر كل ١٠ أسابيع .

رابعاً - سرطان البنكرياس Pancreatic Cancer :

١ - SMF :

S - Streptozotocin ١ مغ / ٢م حقناً وريدياً في الأيام ١ - ٨ - ٣٥ - ٤٢ .

M - ميتومايسين Mitomycin ١٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

F - فلوروريسايل 5-Fu ٦٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في الأيام ١ - ٨ - ٢٩ - ٤٢ .

تكرر كل ٦٣ يوماً .

خامساً - سرطان عنق الرحم Cervical Cancer :

النظام العلاجي BIP :

B - بيلومايسين Bleomycin ٣٠ وحدة بترتيب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة في اليوم

(١) .

I - ايفوسفاميد ifosfamide ٥ غ / ٢م بترتيب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة في اليوم

(٢) .

P - سيسبلاتين Cisplatin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم (٢) .

مع الميزنا Mesna ٨ غ / ٢م .

تكرر كل ٢١ يوماً .

سادساً - السرطانة المشيمية والحمل العنقودي Gestational trophoblastic Disease :

١ - النظام العلاجي DMC :

D - داكلينومايسين Dactinomycin ٠,٣٧ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى الخامس .

M - ميتوتركسات Methotexate ١١ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى الخامس .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١١٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى اليوم الخامس .
يكرر كل ٢١ يوماً .

D - داكلينومايسين Dactinomycin ١٠ - ٢٠ ميكرو غرام / كغ حقناً وريدياً × ٥ أيام .

M - ميتوتركسات Methotrexate ١٥ مغ حقناً عضلياً × ٥ أيام .

C - كلور أمبيو سيل Chlorambucil ١٠ مغ عن طريق الفم يومياً × ٥ أيام .

٢ - CHAMOCA :

- هيدروكسي يوريا Hydroxyurea ٥٠٠ مغ كل ست ساعات عن طريق الفم في اليوم الأول .

- داكلينومايسين Dactinomycin ٠,٢ مغ حقناً وريدياً بعد ساعة من الجرعة الثالثة من

هيدروكسي يوريا في اليوم الأول ويكرر في اليوم ٢ - ٣ - ٤ - ٥ .

- فكريستين Vincristin ١ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم (٢) .

- فولينيك اسيد Folinic acid ١٤ مغ حقناً عضلياً يوماً ٣ - ٥ و ٤ مرات في اليوم الرابع .

- ميتوتركسات Methotrexate ١٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً دفعة واحدة ثم ٢٠٠ مغ

/ ٢م خلال ١٢ ساعة في اليوم التالي .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم (٨) .

- أدرياميسين Adriamycin ٣٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم (٨) .

يكرر بعد ١٠ أيام من توقف للعلاج .

٣ - النظام MAC III :

- داكينومايسين Dactinomycin ١٢ ميكروغرام / ٢م / يومياً حقناً وردياً لمدة ٥ أيام .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٣ مغ / كغ / يومياً حقناً وردياً لمدة ٥ أيام .

- ميتوتركسات Mtx ١ مغ / كغ / يومياً حقناً عضلياً كل يومين لأربع جرعات (اللوكونفورين يعطى عشر جرعة Mtx بعد ٢٤ ساعة منها) .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - VBC :

V - فنبلاستين Vinblastine ٩ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الخامس .

B - بليومايسين Bleomycin ٢٠ وحدة / ٢م في الأيام ١ - ٨ - ١٥ .

C - سيسبلاتين Cisplatin ٢٠ مغ / ٢م من اليوم (١) وحتى اليوم الخامس (٥) .
يكرر كل ٢١ يوماً .

صاحباً - سرطان المبيض Ovarian Cancer :

١ - النظام العلاجي CHAP :

- سيكلوفوسفاميد ١٥٠ مغ / ٢م عن طريق الفم في اليوم ٢ و ٨ .

- هيكساميثيل ميلاتين Hexamethyl Melanine ١٥٠ مغ / ٢م عن طريق الفم في اليوم

(٢) و (٨) .

- أدرياميسين Adriamycin ٢٥ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم (١) .

- سيسبلاتين Cisplatin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم (١) .

يكبر كل ٢٨ ساعة .

٢ - CHAP :

- سيكلوفوسفاميد ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم ٢ و ٨ .
 - هيكتسا ميثيل ميلاتين ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم ٢ و ٨ .
 - أدرياميسين Adriamycin ٣٠ مغ / م٢ حقناً وردياً في اليوم (١) .
 - سيسبلاتين Cisplatine ٥٠ مغ / م٢ حقناً وردياً في اليوم (١) .
- يكبر كل ٢٨ يوماً .

٣ - النظام العلاجي CP :

- C - سيكلوفوسفاميد ١٠٠٠ مغ / م٢ حقناً وردياً في اليوم الأول .
 - P - سيسبلاتين Cisplatin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وردياً في اليوم الأول .
- يكبر كل ٢١ يوماً .

٤ - CAF - Hexa :

- هيكتسا ميثيل ميلاتين Hexamethyl Melanine ٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم يومياً × ١٤ يوماً .
 - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم يومياً × ١٤ يوماً .
 - ميتوتركسات' Mehttrexate ٤٠ مغ / م٢ حقناً وردياً في اليوم الأول الثامن .
 - فلورويوراسيل (5 - Fu) ٦٠٠ مغ / م٢ حقناً وردياً في اليوم ١ و ٨ .
- يكبر كل ٢٨ يوماً .

٥ - PAC - I :

- P - سيسبلاتين Cisplatine ٥٠ مغ / م٢ حقناً وردياً في اليوم (١) .
- A - أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وردياً في اليوم (١) .
- C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٧٠٠ مغ / كغ يومياً × ٥ أيام كل ٤

أسابيع .

يكرر كل ٤ أسابيع ولمدة ستين وحسب تحمل المريض .

ثامناً - سرطان الخصية Testicular Carcinoma :

١ - النظام العلاجي BEP :

B - بليومايسين Bleomycin ٣٠ وحدة حقناً وريدياً في اليوم ٢ - ٩ - ١٦ .

E - إيتوبوسيد Etoposide (VP16) ١٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى

الخامس .

P - سيسبلاتين Cisplatin ٢٠ مغ / ٢م يومياً وريدياً في اليوم الأول وحتى الخامس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ - النظام PVB :

P - سيسبلاتين ٢٠ مغ / ٢م يومياً حقناً وريدياً من اليوم الأول وحتى الخامس .

V - فنبلاستين Vinblastin ٠,١٥ مغ / كغ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثاني يكرر

كل ٣ أسابيع .

B - بليومايسين ٣٠ وحدة حقناً وريدياً في اليوم ٢ - ٩ - ١٦ .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٣ - المعالجة المضاعفة triple therapy :

- الشوط الأول

- ميثوتركسات Methotrexate ٥ مغ عن طريق الفم يومياً لمدة ١٦ - ٢٥ يوماً .

- كلور أمبوسيل Chlorambucil ١٠ مغ عن طريق الفم لمدة ١٦ - ٢٥ يوماً .

- داكينومايسين Dactinomycin ٠,٥ مغ حقناً وريدياً في الأيام ٣ حتى ٧ - ١٢ -

حتى ١٧ - ٢١ حتى ٢٥ ثم راحة لمدة أسبوعين .

- ميثوتركسات ٥ مغ عن طريق الفم يومياً $\times ٧$ أيام .

- كلور أمبوسيل ١٠ مغ عن طريق الفم يومياً لمدة ١٦ - ٢٥ يوماً .

- داكينومايسين ٠,٥ مغ حقناً وردياً من اليوم ٣ وحتى ٧ .
يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - النظام العلاجي VAB-6 :

- فنبلاستين Vinblastine ٤ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
 - داكينومايسين Dactinomycin ١ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
 - بليومايسين Bleomycin ٣٠ وحدة حقناً وردياً دفعة واحدة ثم ٢٠ وحدة / ٢م يومياً من اليوم الأول حتى الثالث بترتيب وردي مستمر .
 - سيسبلاتين Cisplatin ١٢٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الرابع .
 - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في الأول .
- يكرر كل ٢١ يوماً .

٥ - نظام VIP :

- ٧ - فنبلاستين Vinblastine ٠,١١ مغ / كغ في اليوم (١) و (٢) .
 - ١ - إيفوسفاميد Ifosfamide ١,٢ غرام / ٢م يومياً من اليوم الأول حتى الخامس .
 - P - سيسبلاتين Cisplatin ٢٠ مغ / ٢م يومياً لمدة ٥ أيام .
- يكرر كل ٢١ يوماً .

ملاحظة : " يمكن الاستعاضة عن الفنبلاستين بـ VP16 (إيتوبوسيد) بجرعة ٧٥ مغ/٢م يومياً لمدة ٥ أيام " .
تاصفاً - سرطان المثانة :

١ - النظام العلاجي CISCA :

- CIS - سيسبلاتين Cisplatin ١٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم (٢) .
 - C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
 - A - أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم (١) .
- يكرر كل ٢١ - ٢٨ يوماً .

٢ - النظام العلاجي MVAC :

M - ميتوتركسات Mesothotrexate ٣٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم (١) و (١٥) و (٢٢) .

V - فينبلاستين Vinblastine ٣ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم (٢) و (١٥) و (٢٢) .

A - أدرياميسين Adriacycin ٣٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم (٢) .

C - سيسبلاتين Cisplatin ٧٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم (٢) .
يكبر كل ٢٨ يوماً .

عاشراً - سرطان الرأس والعنق Head and Neck Cancer :

١ - النظام العلاجي CF :

C - سيسبلاتين Cisplatin ١٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

F - فلورويوراسيل 5 - Fu ١٠٠٠ مغ / ٢م يومياً من اليوم الأول حتى الخامس
بشرب وريدي مستمر .

يكبر كل ٢١ - ٢٨ يوماً .

٢ - النظام العلاجي PFL :

P - سيسبلاتين Cisplatin ١٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

F - فلورويوراسيل 5 - Fu ٨٠٠ مغ / ٢م يومياً من اليوم ١ وحتى ٥ بشرب وريدي
مستمر .

L - لوكوفورين ١٠٠ مغ / ٢م / يومياً عن طريق الفم كل ٤ ساعات من اليوم ١
وحتى ٥ .

يكبر كل ٢١ يوماً .

إحدى عشر - سرطان الرئة (صغير الخلايا) Small cell Lung Cancer :

١ - النظام العلاجي ACE :

A - أدرياميسين Adriamycin ٤٥ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .

E - ايتوبوسيد Etoposide (VP16) ٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
يكرر كل ٢١ - ٢٨ يوماً .

٢ - CAV :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .

A - أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .

V - فنكريستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م (جرعة قصوى ٢ مغ) حقناً وردياً .
يكرر كل ٢١ يوماً .

٣ - النظام CEV :

C - سيكلوفوسفاميد ١٠٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .

E - ايتوبوسيد Etoposide ٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم (١) ثم ١٠٠ مغ/٢م
عن طريق الوريد من اليوم ٢ حتى اليوم ٥ .

V - فنكريستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م (جرعة قصوى ٢ مغ) حقناً وردياً في
اليوم الأول .
يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - النظام العلاجي PACE :

P - سيسبلاتين Cisplatin ٢٠ مغ / ٢م يومياً وردياً من اليوم الأول حتى الخامس .

A - أدرياميسين Adriamycin ٤٥ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد ١٠٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

E - ايتوبوسيد Etoposide ٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

• VP16 / DDP :

- سيسبلاتين Cisplatin ٢٥ مغ / ٢م وريدياً من اليوم الأول وحتى الثالث .

- ايتوبوسيد (VP16) Etoposide ١٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً من اليوم الأول وحتى

الثالث .

يكرر كل ٢١ يوماً .

اثنا عشر - سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non - Small cell Lung Cancer :

١ - النظام العلاجي CAMP :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٣٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول

والثامن .

A - أدرياميسين Adriamycin ٢٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

M - ميثوتريكسات Methotrexate ١٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ١٠

يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ - CAP :

C - سيكلوفوسفاميد ٤٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الثاني .

A - أدرياميسين Adriamycin ٤٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

P - سيسبلاتين Cisplatin ٦٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ - أدرياميسين مع سيسبلاتين :

- أدرياميسين Adriamycin ٦٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً .

- سيسبلاتين Cisplatin ٦٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - MACC :

M - ميتوتركسات ٣٠ - ٤٠ مغ / م / حقناً وريدياً في اليوم الأول .

A - أدرياميسين ٣٠ - ٤٠ مغ / م / حقناً وريدياً في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد ٤٠٠ مغ / م / حقناً وريدياً في اليوم الأول .

C - لوموستين Lomustine (CCNU) ٣٠ مغ / م / عن طريق الفم في اليوم الأول .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٥ - فنبلاستين + سيسبلاتين Vinblastine + Cisplatin :

- فنبلاستين Vinblastine ٠,٢ مغ / كغ حقناً وريدياً .

- سيسبلاتين Cisplatin ١٢٠ مغ / م / حقناً وريدياً .

٦ - فنديسين + سيسبلاتين :

فنديسين Vindesine ٣ مغ / م / حقناً وريدياً بالأسبوع ٧ x أسابيع ثم كل أسبوعين

بعد ذلك .

- سيسبلاتين Cisplatin ١٢٠ مغ / م / حقناً وريدياً في اليوم (١) و (٢٩) ثم

كل ٦ أسابيع بعد ذلك .

٧ - النظام العلاجي MVP :

M - ميتومايمسين Mitomycin ٨ مغ / م / حقناً وريدياً في اليوم ١ - ٢٩ - ٧٢ فقط .

V - فنبلاستين Vinblastin ٤,٥ مغ / م / حقناً وريدياً في اليوم ١٥ - ٢٢ - ٢٩ ثم

كل أسبوعين .

C - سيسبلاتين Cisplatin ١٢٠ مغ / م / حقناً وريدياً في اليوم ١ - ٢٩ ثم كل

٦ أسابيع .

ثلاثة عشر - الميلانوما Melanoma :

١ - النظام العلاجي VBD :

- V - فينبلاستين Vinblastine ٦ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم (١) و (٢) .
B - بليومايسين Blcomycin ١٥ وحدة / ٢م حقناً وردياً في اليوم (١) حتى (٥) .
بشرب وردي مستمر .
D - سيسبلاتين (DDP) ٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الخامس .
٢ - VDP :

- V - فينبلاستين Vinblastine ٥ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثاني .
D - داكاربازين Dacarbazine (DTIC) ١٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم الأول حتى الخامس .
P - سيسبلاتين Cisplatin ٧٥ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الخامس .
يكبر كل ٢١ - ٢٨ يوماً .

أربعة عشر - الغرغرين Sarcomas :

١ - النظام العلاجي AD :

- P - عند كون الصورة الدموية طبيعية .
A - أدرياميسين Adriamycin ٦٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
D - داكاربازين Dacarbazine (DTIC) ٢٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم الأول حتى الخامس .
ب - عند كون الصورة الدموية ناقصة :
A - أدرياميسين ٤٥ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
D - داكاربازين (dic) ٢٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم الأول حتى الخامس .
يكبر كل ٢١ يوماً .

٢ - CY - VA - DIC :

أ - الصورة الدموية طبيعية :

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
- فنكريستين Vincristine ١,٥ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والخامس .
- أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول فقط .
- داكارتازين Dtc ٢٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم الأول حتى الخامس .

ب - الصورة الدموية ناقصة :

- سيكلوفوسفاميد ٤٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول .
- فنكريستين ١ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم الأول والخامس .
- أدرياميسين ٤٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول فقط .
- داكارتازين ٢٠٠ مغ / ٢م من اليوم الأول حتى الخامس .

٣ - الجرعة العالية من الميثوتركسات H. DMTX :

ميثوتركسات MTX ٨ - ١٢ غ / ٢م حقناً وردياً .

لوكوفورين Leucovorin ١٥ - ٢٥ مغ حقناً وردياً أو عن طريق الفم كل ٦ ساعات
لعشرة جرعات على الأقل تبدأ بعد ٢٤ ساعة من حقن الميثوتركسات .
يكرر كل ٢ - ٤ أسابيع بالتناوب مع باقي الأنظمة العلاجية .

٤ - النظام VAC :

V - فنكريستين Vincristine ٢ مغ / ٢م حقناً وردياً كل أسبوع × ١٢ أسبوع
(الجرعة القصوى ٢ مغ كل مرة) .

A - أكتينومايسين Actinomycin - D ٠,٠٧٥ مغ / كغ / يومياً لمدة ٥ أيام (الجرعة
القصوى اليومية ٠,٥ مغ) كل ٣ أشهر × ٥ أشواط .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠ مغ / كغ / يومياً لمدة ٧ أيام إما وردياً
أو عن طريق الفم يكرر كل ٦ أسابيع .

٥ - VAC النظامي :

V - فنكرستين Vincristine ٢ مغ / ٢م أسبوعياً × ١٢ أسبوع (الجرعة القصوى ٢مغ) .

A - أكتينومايسين Actinomycin-D ٠,٠٧٥ مغ / كغ من اليوم الأول حتى الخامس يكرر كل ٣ أشهر × ٥ أشواط (الجرعة القصوى اليومية ٠,٥ مغ) .
C - سيكلوفوسفاميد ٢,٥ مغ / كغ يومياً عن طريق الفم × ٢ سنة .

٦ - النظام العلاجي MAID :

M - ميزنا Mesna ٢٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم ١ وحتى ٤ بترتيب وردي مستمر .

A - أدرياميسين Adriamycin ٢٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم ١ وحتى ٣ .
I - افوسفاميد Ifosfamide ٢٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم ١ حتى ٣ .
D - داكاربازين DTIC ٣٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم ١ وحتى ٣ .
يكرر كل ٢١ يوماً .

خامس عشر - الفرو العظمي Osteo Sarcoma :

١ - النظام العلاجي T10 :

أ - قبل العمل الجراحي :

ميثوتركسات Mix ٨ - ١٢ مغ / ٢م حقناً وردياً كل أسبوع × ٤ أسابيع .

ب - بعد العمل الجراحي (BCD) :

B - بليومايسين Bleomycin ١٥ وحدة / ٢م يومياً × يومين .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / ٢م يومياً × يومين .

D - داكينومايسين Dactinomycin ٦٠٠ ميكرو غرام / ٢م حقناً وردياً يومياً × يومين .

ثم - ميثوتركسات Mix ٨ - ١٢ مغ / ٢م وريدي كل أسبوع في الأسبوع الثاني - ٩
- ١٠ - ١٤ - ١٥ .

- أدرياميسين Adriamycin ٣٠ مغ / ٢م يومياً × ٢ في الأسبوع ١١ .

ج - الصيانة Maintenance :

استجابة درجة I و II .

أدرياميسين Adriamycin ٣٠ مغ / ٢ حقناً وريدياً كل ٣ أسابيع × ٢ شوط .

سيسبلاتين Cisplatin ١٢٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً كل ٣ أسابيع × ٢ شوط .

ثم BCD كما في الأعلى في الأسبوع السادس .

ويكرر هنا ثلاث أشواط (كعدد كلي)

إستجابة درجة III و IV (ثلاثة ورابعة)

- BCD/كما في الأعلى

- ميثوتركسات كما في السابق في الأسبوع الثالث والرابع - الأسبوع ٨ و ٩ .

- أدرياميسين ٣٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً يومياً × ٢ يوم في الأسبوع الخامس .

السادس عشر الأيضاض Leukemia :

١ - أبيضاض الدم اللمفاوي الحاد (أطفال) ALL (Children) .

- إحداث المحور/ induction :

١ - VP :

V - فنكريستين Vincristine ١,٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً كل أسبوع × ٤ - ٦ أسابيع .

P - بيريدنيزون Prednisone ٤٠ مغ / ٢ عن طريق الفم يومياً × ٤ - ٦ أسابيع .

٢ - أو VP + Daunorubicin :

VP كالسابق .

Daunorubicin ٢٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً أسبوعياً × ٤ - ٦ أسابيع .

- العلاج العصبي المركزي :

الوقائي Prophylaxis ويبدأ بعد أسبوع من حدوث الهجوم ويشمل :

١ - ميثوتركسات Mix ١٢ مغ / ٢م حقناً داخل السبساء مرتين أسبوعياً × ٥ مرات.

٢ - تشعيع القحف Cranial Irradiation

١٨ غري (٢ غري × ٥ مرات أسبوعياً) .

- الصيانة Maintenance therapy :

- ميثوتركسات Methotrexate ٢٠ مغ / ٢م حقناً وردياً أسبوعياً .

- ميركابتوبورين Mercaptopurine ٥٠ - ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم يومياً .

ب - أبيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند البالغين (ALL (adult

١ - النظام L10 :

- برينديزون prednisone ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم يومياً × ٣٥ يوم ثم يسحب .

- فنكريستين Vincristine ١,٥ - ٢ مغ / ٢م حقن وردي في الأيام ١ - ٧ - ١٤ -

٢٨ - ٢١ .

- سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ٦٠٠ - ٢م / ٢م حقناً وردياً

في اليوم ١ (اختياري) .

- أدرياميسين Adriamycin ٢٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في الأيام ١٥ - ١٦ - ١٧ .

- ميثوتركسات Mtx ٦ مغ / ٢م حقناً وردياً في الأيام ٣ - ٤ - ٩ - ١٠ - ٣٤ .

٣٥ .

- سيكلوفوسفاميد ٦٠٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم ٣٥ .

- أدرياميسين Adriamycin ٣٠ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم ٣٥ .

إحداث الهجوم induction :

- دونورييسين Daunorubicin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وردياً من اليوم ١ وحتى ٣ .

- فنكريستين Vincristine ٢ مغ / ٢م حقناً وردياً في الأيام ١ - ٨ - ١٥ - ٢٢ .

- بريدنيزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م يومياً عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ٢٨ .
- ل - اسبراجيناز L - Asparaginase ٦٠٠٠ وحدة / ٢م حقناً عضلياً في الأيام ١٧ وحتى ٢٨ .

التكثيف consolidation :

العلاج A (الشوط ١ و ٣ و ٥ و ٧)

- دونورubicin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٢ .
- فنكركستين VCR ٢ مغ / ٢م حقناً وريدياً في الأيام ١ و ٨ .
- بريدنيزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م يومياً عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ١٤ .
- ل - اسبراجيناز L - Asparaginase ١٢,٠٠٠ وحدة / ٢م حقناً عضلياً في الأيام ٢ - ٤ - ٧ - ٩ - ١١ - ١٤ .

العلاج B (الاشواط ٢ و ٤ و ٦ و ٨) :

- تنيوسيد Teniposide ١٦٠ مغ / ٢م وريدي أيام ١ - ٤ - ٨ و ١١ .
- سيتوزين اراينوزيد cytosin arabinoside ٣٠٠ مغ / ٢م وريدي أيام ١ - ٤ - ٨ و ١١ .

العلاج C (الشوط التاسع) :

- ميتوتركسات Mtx ٦٩٠ مغ / ٢م بترتيب وريدي مستمر خلال ٤٢ ساعة .
- لوكوفورين Leucovorin ١٥ مغ / ٢م كل ٦ ساعات \times ١٢ جرعة تبدأ بعد ٤٢ ساعة .

ج - الأيضاض النقوي الحاد (AML) :

١ - النظام CD :

- C - سيتاراين ١٠٠ مغ / ٢م بترتيب وريدي مستمر خلال ٢٤ ساعة \times ٧ أيام .
 - D - داتوريسين ٤٥ مغ / ٢م في الأيام ١ و ٢ و ٣ .
- يكبر حتى حلوث المجموع .

٢ - النظام CT :

C - سيتارابين Cytarabine ١٠٠ مغ / ٢م بثريرب وريدي مستمر خلال ٢٤ ساعة × ٨ إلى ٣٢ يوماً .

T - ٦ - ثيو كواتين 6-thioguanine ٢,٥ مغ/٢م يومياً عن طريق الفم ٨ إلى ٣٢ يوماً .
يعطى الثيو كواتين صباحاً وبعد ٨ - ١٠ ساعات يعطى السيتارين مساءً .

٣ - النظام DAT :

أحداث المجموع :

- دانوريسين Daunorubicin ٦٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم ٥ - ٦ و ٧ .
- سيتارابين (arac) ١٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في ٣٠ دقيقة مرتين يومياً × ٧ أيام .
- ٦ - ثيو كواتين 6-thioguanine ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم كل ١٢ ساعة × ٧ أيام .

التكثيف consolidation :

شوطين من السيتارين (arac) مع ثيو كواتين كل ١٣ ساعة × ٥ أيام بعد ذلك يعطى Daunorubicin جرعة واحدة .
الأشواط فقط يفصل ٢١ يوماً .

معالجة الجهاز العصبي :

- تشيع القحف الوقائي ٢٤٠٠ راد (٢٠٠ راد × ٥ مرات أسبوعياً) .
- سيتارابين (arac) ١٠٠ مغ / ٢م حقناً داخل السيساء خمس جرعات .

الصيانة Maintenance :

يعطى شهرياً السيتارين + ثيوغواتين لمدة ٥ أيام أو يعطى الـ Daunorubicin جرعة واحدة شهرياً .

٤ - DCT :

- دانوريسين Daunorubicin ٦٠ مغ / ٢م وريدي من اليوم الأول وحتى الثالث .

- سيتاراين cytarabine ٢٠٠ مغ / ٢م يومياً من اليوم الأول وحتى الخامس بترتيب وريدي مستمر .

ثيوكوانين 6-thioguanine ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم كل ١٢ ساعة من اليوم الأول حتى الخامس .

٥ - TRAMACOL :

- ثيوغوانين 6-thioguanine ١٠٠ مغ / ٢م يومياً عن طريق الفم $3 \times$ أيام .

- دونوريسين Daunorubicin ٤٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .

- سيتاراين cytarabine ١٠٠ مغ / ٢م وريدي في الأيام ١ - ٢ و ٣ .

- ميثوتركسات Methotxate ٧,٥ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول حتى ٣ .

- بريدنيزون Prednisone ٢٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول وحتى الخامس .

- سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ١٠٠ مغ / ٢م يومياً عن طريق الوريد من اليوم ١ وحتى ٣ .

- فنكركستين VCR (oncovin) ٢ مغ / ٢م في اليوم الأول .

- ل - اسبراجيناز L-asparaginase ٨٠٠ وحدة / ٢م يومياً في الأيام ١ وحتى ٢٨ (اختياري) .

٦ - TRAP :

- ثيوغوانين 6-thioguanine ١٠٠ مغ / ٢م يومياً عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ٥ .

- دونوريسين Daunorubicin ٤٠ مغ / ٢م يومياً حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- سيتاراين cytarabine ١٠٠ مغ / ٢م يومياً وريدي من اليوم ١ حتى ٥ .

- بريدنيزون prednisone ٣٠ مغ / ٢م يومياً عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ٥ .

منابع عشر - اللمفوما Lymphoma :

١- داء هودجكين Hodgkin's disease ،

١ - النظام العلاجي ABVD :

- A - أدرياميسين Adriamycin ٢٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ و ١٤ .
 - B - بليومايسين Bleomycin ١٠ وحدة / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ و ١٤ .
 - V - فيبلاستين Vinblastine ٦ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ و ١٤ .
 - D - داكاربازين Dtic ١٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً من اليوم ١ وحتى ٥ .
- يكبر كل ٢٨ يوماً .

ملاحظة : تم تغيير جرعة Dtic إلى ٣٥٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم ١ و ١٤ .

٢ - B - CAVE :

- B - بليومايسين Bleomycin ٥ وحدات / ٢م وريدي في الأيام ١ و ٨ و ٣٥ .
 - C - لوموستين (CCNU) Lomastine ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم في اليوم الأول .
 - A - أدرياميسين Adriamycin ٦٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ .
 - V - فيبلاستين Vinblastine ٥ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
- يكبر كل ٢٨ يوماً .

٣ - BVCPP :

- B - BCNU ١٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
 - V - فيبلاستين Vinblastine ٥ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
 - C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
 - P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم الأيام ٢ وحتى ١٠ (٥٠ مغ / ٢م في اليوم الأول) .
 - P - پردنيزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ١٠ .
- يكبر كل ٢٨ يوماً .

٤ - MOPP :

M - الخردل الآزوتي Nitrogen Mustard ٦ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .

O - فنكريستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .

P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / ٢ يومياً عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الرابع عشر .

يستخدم الأخير في الشوط الأول والرابع فقط .

(النظام العلاجي MOPP - C يستبدل الخردل الآزوتي بالسيكلوفوسفاميد ٦٥٠مغ/٢م في اليوم الأول والثامن) .

٥ - النظام MOPP / ABV :

MOPP كما في السابق .

مع A - أدرياميسين Adriamycin ٣٥ مغ / ٢م حقن وردي في اليوم الثامن .

B - بليومايسين Bleomycin ١٠ وحدة / ٢م حقناً وردياً تسبق بـ ١٠٠ مغ من الهيدروكورتيزون .

V - فنبلاستين Vinblastine ٦ مغ / ٢م وردي في اليوم الثامن .

يكرر كل ٢٨ يوم .

٦ - النظام MVPP :

M - الخردل الآزوتي Nitrogen Mustard ٦ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .

V - فنكريستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م حقناً وردياً في اليوم الأول والثامن .

P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / ٢ يومياً عن طريق الفم من اليوم الـ ١ وحتى ١٤ .

P - پردنيزون Prednisone ٤٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ١٤ .

يكرر كل ٢٨ يوم .

• MVVFP ٧

M - الخردل الآزوتي ٦ مغ / ٢م وريدي يوم (١) و (٨) .

٧ - فنكرستين ١,٤ مغ / ٢م وريدي يوم ١ و ٨ و ١٥ .

٧ - فنبلاستين ٦ مغ / ٢م وريدي في الأيام ٢٢ - ٢٩ و ٣٦

P - بروكاربارزين ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ٢٢ وحتى ٤٣ .

P - برينديزون ٤٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ٢١ ثم يسحب تدريجياً
ويحذف من الشوط الثاني والرابع .

يكرر كل ٥٦ يوماً .

ب - لاهودجكن لمفوما Non Hodgkin's Lymphoma

١ - النظام العلاجي BACOP :

B - بليومايسين Bleomycin ٥ وحدات / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١٥ و ٢٢ .

A - أدريامايسين Adriamycin ٢٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٨ .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٨ .

O - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٨ .

p - برينديزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم في الأيام ١٥ وحتى ٢٨ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٢ - CHOP :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٧٥٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .

H - أدريامايسين Adriamycin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .

O - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م (جرعة قصوى ٢ مع) حقناً وريدياً .

P - برينديزون Prednisone ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى

الخامس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٣ - CHOP - BLEO :

- C - سيكلوفوسفاميد ٧٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .
 - H - أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .
 - O - فنرستين Vincristine ٢ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والخامس .
 - P - بريدنيزون Prednisone ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم في اليوم الأول وحتى الخامس .
 - blo - بليوماسين Bleomycin ١٥ وحدة وريدي من اليوم الأول حتى الخامس .
- يكبر كل ٢١ يوماً .

٤ - C - MOPP :

- نفس الـ MOPP ولكن يستبدل الخردل الأزوتي بسيكلوفوسفاميد بجرعة ٦٥٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .
- يكبر كل ٢٨ يوماً .

٥ - COD - BLAM IV :

- سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ٣٥٠ مغ / ٢م حقن وريدي (تزداد ٥٠ مغ كل شوط) .
 - أدرياميسين Adriamycin ٣٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً (تزداد ٥ مغ كل شوط) .
 - فنرستين Vincristine ١ مغ / ٢م (جرعة قصوى ٢ مغ) بتهريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة × يومين .
 - بليوماسين Bleomycin ٤ وحدات / ٢م حقناً وريدياً دفعة واحدة في اليوم الأول ثم ٤ وحدات / ٢م بتهريب وريدي لمدة ٢٤ ساعة × ٥ أيام .
 - ديكسميثازون Dexamethasone ١٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً يومياً × ٥ أيام .
 - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم يومياً × ٥ أيام .
- يكبر كل ٢١ يوماً × ٤ جرعات .

في الجرعة الخامسة

- أدرياميسين Adriamycin ٩٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .
 - سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ١٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .
 - فنكريستين Vincristine ١ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
 - ديكساميثازون Dexamethasone ١٠ مغ / ٢م يومياً عن طريق الفم $\times ٥$ أيام
- ومن الجرعة ٧ حتى ١٣ (MACE) :
- ميثوتركسات Mix ١٢٠ مغ / ٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول يُعطى بعدها

Leucovorin .

- سيتاراين arar-c ٢٥٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول .
- اللوكوفورين ٢٥ مغ / ٢م كل ست ساعات لأربع جرعات تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الميثوتركسات .

- إيتوبوسيد Etoposide (VP 16) ١٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .

٦ - COMLA :

- C - سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ١٥٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول.

- V - فنكريستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م في الأيام ١ - ٨ - ١٥ .
- M - ميثوتركسات Methotrexate ١٢٠ مغ / ٢م وريدي في الأيام ٢٢ - ٢٩ - ٤٣ - ٥٠ - ٥٧ - ٦٤ - ٧١ .

- L - لوكوفورين Leucovorin ٢٥ مغ / ٢م عن طريق الفم كل ست ساعات $\times ٤$ جرعات تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الميثوتركسات .

- A - سيتاراين ara-c ٣٠٠ مغ / ٢م وريدي في الأيام ٢٢ - ٢٩ - ٣٦ - ٤٣ - ٥٠ - ٥٧ - ٦٤ - ٧١ .

يكرر كل ٨٥ يوماً .

: COP - ٧

- C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٨٠٠ مغ / ٢م حقناً وريدياً في اليوم الأول.
O - فنكريستين Vincristine ٢ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
P - پردنيزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م يومياً عن طريق الفم من اليوم حتى ٥
تسحب خلال ٣ أيام .
يكرر كل ١٤ يوماً .

: COPP - ٨

- C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / م وريدي في اليوم ١ و ٨ .
O - فنكريستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م وريدي في اليوم ١ و ٨ .
P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى
العاشر .
P - پردنيزون Prednisone ٤٠ مغ / ٢م عن طريق الفم الأول حتى الرابع عشر .
يكرر كل ٢٨ يوماً .

: CVP - ٩

- C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٤٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم
الأول حتى الخامس .
V - فنكريستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
P - پردنيزون Prednisone ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى
الخامس .
يكرر كل ٢١ يوماً .

: HOP - ١٠

- H - أدرياميسين Adriamycin ٨٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
O - فنكريستين VCR ١,٤ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .

P - بردينزون Prednisone ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الخامس.

يكرر كل ٢١ يوماً .

: IMVP - 16 = ١١

I - فوسفاميد Ifosfamide ١٠٠٠ مغ / ٢م بترييب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة من اليوم وحتى الخامس .

ميزنا Mosna ٨٠٠ مغ / ٢م وريدي دفعة واحدة قبل بدء الإفوسفاميد ثم ٤ مغ / ٢م بترييب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة مرافق للأفوسفاميد ثم ٢,٤ مغ / ٢م ترييب وريدي مستمر لمدة ١٢ ساعة بعد إنتهاء الدواء .

M - ميثوتركسات Mix ٣٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم ٣ و ١٠ .

VP16 إيتوبوسيد ١٠٠ مغ / ٢م وريدي من اليوم الأول حتى الثالث .
يكرر كل ٢١ يوم إلى ٢٨ يوماً .

: m - BACOD = ١٢

ميثوتركسات Mix : ٢٠٠ مغ / ٢م وريدي في الأيام ٨ و ١٥ .

لوكوفورين Leucovorin ١٠ مغ / ٢م عن طريق الفم كل ست ساعات ٨ x جرعات تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الميثوتركسات في كل مرة .

B - بليومايسين Bleomycin ٤ وحدات / ٢م وريدي في اليوم الأول .

A - أدرياميسين Adriamycin ٤٥ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / ٢م في اليوم الأول .

O - فنكسترين Oncovin ١ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .

D - ديكساميثازون Dexamethasone ٦ مغ / ٢م من اليوم ١ حتى ٥ .
يكرر كل ٢١ يوماً .

١٣ - M - BACOD :

نفس النظام السابق m - BACOD ولكن جرعة الميثوتركسات هي ٣٠٠ مغ / ٢م في اليوم ٨ و ١٥ .
يكبر كل ٢١ يوماً .

١٤ - MACOB - B :

M - ميثوتركسات Mtx ٤٠٠ مغ / ٢م في الأسبوع ٢ - ٦ و ١٠ .
لو كوفورين Leucovorin ١٥ مغ / ٢م عن طريق الفم كل ست ساعات x ٦ جرعات
(تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء Mtx) .
A - أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / ٢م وريدي في الأسابيع ١ - ٣ - ٥ - ٧ - ٩ و ١١ .
C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٣٥٠ مغ / ٢م وريدي في الأسابيع ١ - ٣ - ٥ - ٧ - ٩ و ١١ .

O - فكريستين Oncovin ١,٤ مغ / ٢م في الأسابيع ٢ - ٤ - ٦ - ٨ - ١٠ و ١٢ .

B - بليومايسين Bleomycin ١٠ وحدات / ٢م وريدي في الأسابيع ٤ - ٨ و ١٢ .

P - پردنيزون Prednisone ٧٥ مغ / ٢م عن طريق الفم يومياً لمدة ١٥ يوماً .

كينيتو كينازول Ketoconazol ٢٠٠ مغ عن طريق الفم يومياً خلال فترة المعالجة .

١٥ - النظام PROMACE :

- إيتوبوسيد Etoposide ١٢٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم ١ و ٨ .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٥٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم ١ و ٨ .

- أدرياميسين Adriamycin ٢٥ مغ / ٢م وريدي في اليوم ١ و ٨ .

- ميثوتركسات Methotrexate ١,٥ غ / ٢م وريدي في اليوم ١٤ .

- لو كوفورين Leucovorin ٥٠ مغ / ٢م كل ست ساعات x ٥ جرعات تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الميثوتركسات .

- بردينزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ١٤ .
يكرر كل ٢٨ يوماً .

١٦ - PreMACE - CYTABOM :

- سيكلوفوسفاميد ٦٠٥ مغ / ٢م دفش وريدي يوم ١ .
- أدرياميسين ADR ٢٥ مغ / ٢م دفش وريدي في اليوم ١ .
- إيتوبوسيد VP16 ١٢٠ مغ / ٢م بترتيب وريدي لمدة ٦٠ دقيقة يوم ١ .
- بردينزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ١٤ .
- سيتارابين ara-c ٣٠٠ مغ / ٢م حقن وريدي يوم ٨ .
- بليومايسين ٥ وحلقات / ٢م وريدي يوم ٨ .
- فنكروستين ١,٤ مغ / ٢م (جرعة قصوى ٢ مع) دفش يوم ٨ .
- ميثوتركيمات Mix ١٢٠ مغ / ٢م وريدي يوم ٨ .
- لوكوفوزين ٢٥ مغ / ٢م عن طريق الفم كل ٦ ساعات ٦ x جرعات بعد ٢٤ ساعة من إعطاء Mix . يكرر كل ٢١ يوماً ويعطى على الأقل ٦ جرعات ويعطى جرعتان إضافيتان بعد الموعود التام .

ثامن عشر - الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma :

١ - النظام العلاجي BCAP :

- BCNU (كارموستين) ٥٠ مغ / ٢م وريدي يوم ١ .
- سيكلوفوسفاميد ٢٠٠ مغ / ٢م وريدي يوم ١ .
- أدرياميسين Adriamycin ٢٠ مغ / ٢م وريدي يوم ٢ .
- بردينزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م من اليوم ١ حتى ٥ .
يكرر كل ٢٨ يوماً .

٢ - الجرعة العالية من الديكساميثازون High Dose of Dexamethasone :

- ديكساميثازون Dexamethasone ٤٠ مغ عن طريق الفم أيام ١ حتى ٤ و ٩ حتى

١٢ و ١٧ حتى ٢٠ .

يكبر كل ٢٨ يوماً .

٣ - سيكلوفوسفاميد مع البريدنيزون Cyclophosphamide + Prednisone :

- سيكلوفوسفاميد ١٥٠ - ٢٢٥ مغ / م / ٢ (جرعة قصوى ٥٠٠ مغ) وريدي أو عن طريق الفم أسبوعياً .

- بردينزون ١٠٠ مغ عن طريق الفم كل يومين .

٤ - النظام العلاجي M-2 :

- فنكريستين Vincristine ٠,٣ مغ / كغ وريدي في اليوم الأول .

- كارموستين (BCNU) Carmustine ٥٠ مغ / م / ٢ أو ٠,٥ مغ / كغ وريدي في اليوم الأول .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠ مغ / م / ٢ وريدي في اليوم الأول .

- ميلفالان Melphalan ٠,٢٥ مغ / كغ / ٤ أيام أو ٠,١ مغ / كغ لمدة ٧ - ١٠ أيام .

- بردينزون Prednisone ١٠ مغ / كغ يومياً فمياً × ٧ أيام ثم يسحب تدريجياً .

يكبر كل ٥٣ يوماً .

٥ - الميلفالان مع البردينزون Melphalan + Prednisone :

- الميلفالان Melphalan ٠,١٥ مغ / كغ عن طريق الفم × ٧ أيام .

- بردينزون Prednisone ٢٠ مغ ٣ مرات يومياً لمدة ٧ أيام .

يكبر كل ٦ ست أسابيع .

٦ - النظام العلاجي VAD :

٧ - فنكريستين Vincristine ٠,٤ مغ بتثريب وريدي مستمر في الأيام ١ وحتى ٤ .

٨ - أدرياميسين Adriamycin ٩ مغ / م / ٢ بتثريب وريدي مستمر في الأيام ١

وحتى ٤ .

D - ديكساميثازون Dexamethason ٤٠ مغ عن طريق الفم في الأيام ١ وحتى ٤ - ٩

وحتى ١٢ و ١٧ حتى ٢٠ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

: VBAP - V

V - فنكستين VCR ١ مغ / ٢م (جرعة قصوى ١,٥ مع) حقناً وردياً في اليوم

الأول .

B - كارموستين BCNU ٣٠ مغ / ٢م بترتيب وردي خلال ١ ساعة في اليوم الأول.

A - أدرياميسين Adriamycin ٣٠ مغ / ٢م وردي في اليوم الأول .

P - بريدنيزون Prednisone ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى ٤ .

: VCAP - A

V - فنكستين VCR ١ مغ / ٢م (جرعة قصوى ١,٥ مع) يوم ١ وردي .

C - سيكلوفوسفاميد ١٢٥ مغ / ٢م عن طريق الفم يوم ١ وحتى ٤ .

A - أدرياميسين ٣٠ مغ / ٢م وردي يوم ١ .

P - بريدنيزون ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ٤ .

: VCMP - ٩

V - فنكستين ١ مغ / ٢م (جرعة قصوى ١,٥ مع) يوم ١ .

C - سيكلوفوسفاميد ١٢٥ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ٤ .

M - ميلفالان ٦ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ٤ .

P - بريدنيزون ٦٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ٤ .

يمكن أن يعطى بالتناوب مع VCAP كل ٣ اسابيع ولمدة ٦ - ١٢ شهر .

المعالجة الحديثة لبعض أنواع الأورام

المعالجة الكيميائية للميلانوم Chemotherapy of Melanoma

- المعالجة الكيميائية بدواء وحيد Single agent Chemotherapy :

أكثر الأدوية فعالية إذ إستخدم بمفرده هو الداكارازين (Dtic) وDacarbazine والذي يتوافق بمعدل إستجابة كلي ٢٠٪ ولكن الإستجابة التامة أو المحجوع التام complete Remission غير شائع والفترة الوسطية للإستجابة تصل حتى السنة والعقد للمفاوية تحت الجلد والنقائل الرئوية هي الأكثر إستجابة بينما يعتبر الـ Dtic غير فعالاً في معالجة النقائل الدماغية كما لوحظ أن التأثير العلاجي للـ Dtic لا يعتمد على الجرعة وطريقة إعطاء الدواء المتنوعة بشكل واسع فمثلاً يمكن أن يعطى الدواء من ٢ - ٤,٥ مغ / كغ يومياً لمدة عشرة أيام أو بجرعة ٢٧٠ مغ / ٢م يومياً لمدة ٥ أيام أو ٨٥٠مغ حتى ١٠٠٠ مغ / ٢م بجرعة واحدة ويكرر العلاج شهرياً أما السمية الدموية فهي متوسطة الآثار المعوية تتناسب مع شدة النظام العلاجي فتكون شديدة عند إعطاء الجرعة العالية دفعة واحدة ولذلك فإنه يفضل إعطاء الدواء بجرعات مقسمة على ثلاث إلى خمس أيام . يمكن أن يسبب الدواء إضطراباً في وظائف الكبد مخبرياً ولكن نادراً ما يحدث الفشل الكبدي الذي يعتبر اختلالاً مميتاً ولحسن الحظ أنه نادر الحدوث .

مركبات النيتروسويوريا (CCNU - BCNU - chloroZotocin 2 methyl CCNU) nitrosourea تعتبر فعالة عند إستخدامها كدواء وحيد في معالجة الميلانوم وبمعدل إستجابة يتراوح ما بين ٩ و ١٨٪ ولكونها مركبات تتحلل بشكل جيد في المواد الدسمة فإنها يمكن أن تكون الأمل في معالجة النقائل الدماغية Brain Metastases ولكن بالجرعات الإعتيادية لم تكن هذه الأدوية بمستوى الآمال التي عقدت عليها وكما هو الحال في DTIC فإن العقد للمفاوية تحت الجلد والنقائل الرئوية هي الأكثر إستجابة للمعالجة والفترة الوسطية لإستمرار الإستجابة هي ٢ - ١٦ شهر وبالمقارنة مع الـ

DTIC فإن السمية على نقي العظم تكون أشد وقد تلوم طويلاً والسمية على الأمعاء متوسطة الشدة وإعطاء هذه المركبات عن طريق الفم يعتبر الميزة الحسنة الأساسية لها وذلك للمهولة في إعطاء الدواء .

من المركبات الأخرى الفعالة إذا استخدمت كدواء وحيد هو الفنديزين vindesine وهو دواء نصف تركيبي مشتق من الفينلاستين vinblastine ويتوافق بمعدل إستجابة يصل حتى ١٤٪ وتأثيره المضاد للأورام يعتمد على غط إعطاء الدواء schedule فإعطاء الدواء بشكل متقطع وبجرعة وريدية كبيرة bolus يتوافق بمعدل إستجابة يصل حتى ١٧٪ بينما لم يلاحظ بشكل أي إستجابة عند إعطائه بتثريب وريدي مستمر continuous infusion أما الجرعة فهي تتراوح ما بين ٦٠ و ١٢٠ مغ / ٢م.

- السيسبلاتين cisplatin من الأدوية الفعالة وله معدل إستجابة ١٥٪ وبالرغم من ملاحظة بضع حالات من الإستجابة التامة إلا أن الفترة الوسطية لإستمرار هذه الإستجابة لا تتجاوز الـ ٣ أشهر ولقد تبين أن السيسبلاتين دواء مخيب للآمال عند إستخدامه بالجرعات الإعتيادية .

- دواء التاكسول Taxol المشتق من شجر الصنوبر الغربي western yew أدى إلى معدل الإستجابة ١٥٪ عند إعطائه بجرعة ٢٥٠ مغ / ٢م بتثريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة وأكثر الآثار الجانبية هي إنخفاض المعتدلات وإعتلال الأعصاب المحيطية .

ويمكن إستخدام الانترفيرون (ألفا - بيتا وغاما) كعلاج وحيد هي عبارة عن بروتينات سكرية تنتج بواسطة أنواع مختلفة من الخلايا كإستجابة لمبهات مختلفة وأكثرها إستخداماً ودراسة هو الانترفيرون ألفا interferon - α حيث يعطى حقناً عضلياً وبجرعة يومية أو أسبوعية تقدر بـ ١٠ إلى ١٠^٦ وحدة ولوحظ أن معدل الإستجابة ١٣,٣٪ و ٥,١٪ من المرض حدث لديهم المجموع التام ولفترة طويلة ولقد لوحظ تراجع الورم بمختلف الطرق العلاجية والجرعات مما يصعب تحديد الطريقة المفضلة

ولذلك فإن الحل العملي المناسب هو إعطاء ٣ إلى ٢٠ × ١٠^٦ وحدة (تزد بالتدريج) ثلاث مرات أسبوعياً حتى تراجع الورم وبإختصار هناك عدة مركبات لها تأثير على معالجة الميلايوم المتشتر إذا إستعملت كدواء وحيد .

- المعالجة الكيميائية للمتممة Adjuvant chemotherapy :

إن التصنيف الجهري للورم البطني بواسطة تحديد عمق الآفة في طبقات الجلد المختلفة وتأثير ذلك مع الإصابة العقدية على الإنذار أدى إلى تحديد الحالات المعرضة للنكس بعد الجراحة High Risk : وهي المرحلة الأولى (المرض الموضعي) والتي تشمل CLARK'S III أو أكثر والآفة بسماكة ١,٥ مم أو أكثر المرحلة الثانية (المرض الناحي) وكذلك المرحلة الثالثة (المتشتر) وكذلك المرضى اللذين تعرضوا للعمل الجراحي دون وجود أي دليل على المرض بعد العمل الجراحي يمكن أن يعالجوا معالجة متممة وعلى الرغم أن نتائج الدراسات المختلفة لم تشر بأي أمل إلا أن هناك اهتمام بالمعالجة المناعية كمعالجة متممة وبإختصار يمكن القول أنه ليس هناك تأثير واضح للمعالجة المتممة للميلايوم .

المشاركة الدوائية Combination Chemotherapy :

إن الـ DTIC بجرعته الإعتيادية أكثر الأدوية فعالية عند إستخدامه كدواء وحيد في معالجة الميلايوم وهذا يجعلنا نتساءل هل المشاركة التي تحوي على هذا الدواء أكثر فعالية من الدواء بمفرده ؟

ويمكن القول من خلال الدراسات العديدة أن المشاركة بدوائين لم تكن أكثر فعالية كما أن إضافة دواء ثالث لم تؤدي إلى تقوية التأثير إضافة لزيادة السمية الدوائية ولكن مراقبة المشاركات المختلفة نلاحظ أن إستخدام أربعة أدوية هي DDP + DTIC + BCNU والتاموكسيفين توافقت بمعدل إستجابة ٥٢٪ ولكن لوحظ أن هناك معدل عالي للإصابة بالصدمات الوعائية ٣٠٪ مما أدى إلى حذف التاموكسيفين من النظام العلاجي فراجع معدل الإستجابة عند باقي المرضى ويمكن أن يعزى ذلك إلى أن

التاموكسيفين قد يقوي تأثير بعض الأدوية فمثلاً يمكن أن يزداد التأثير المضاد للأورام للسيسيلاتين بواسطة مضادات الكالسيوم Calcium antagonist ويبدو أن للتاموكسيفين صفات مضادة للكالسيوم . السيسيلاتين كلواء وحيد لم يكن فعالاً في معالجة الميلانوم فهل يكون فعالاً في المشاركة الأخرى غير المشاركة بأربعة أدوية المذكورة سابقاً ؟ .

إن المشاركة الثلاثية فيما بين السيسيلاتين - البليومايسين - ولوموستين CCNU توافقت بمعدل إستجابة يصل حتى ٤٨٪ ولكن دون حدوث المحجوع التام كما لوحظ أن السمية كانت عالية وبالحلاصة يمكن أن نقول أنه على الرغم من أن المشاركة ماين DTIC و BCNU والسيسيلاتين والتاموكسيفين (تحتاج للدراسة إلا أن معدل الإستجابة وفترة استمرار هذه الإستجابة تجعل من هذه المشاركة الخط الأول للمعالجة ويمكن إعتبار المشاركة ماين الـ Vinka askaloid - اكينوميسين - دوالبروكاربازين هي الخط الثاني .

إن التأثير المثبط للمناعة immunos upprisive effect للأدوية المضادة للسرطان دفع بالباحثين لإشراك بعض المنبهات المناعية غير النوعية non specific immuno stimulators مثل لقاح الـ BCG مع هذه الأدوية وذلك للتغلب على هذا التأثير المثبط للمناعة وبالتالي تقوية التأثير العلاجي للأدوية الكيميائية ولقد جرت عدة تجارب سريرية لبيان تأثير هذه المشاركة كإعطاء الـ DTIC مع الـ BCG التي توافقت مع معدل إستجابة أعلى من إعطاء الـ DTIC لوحده ويمكن أيضاً مشاركة الانترالوكين - ٢ مع الـ DTIC وباقي الأدوية .

المعالجة الكيميائية لأورام الدماغ البدئية Chemotherapy of Primary Brain Tumors

بدأ استخدام المعالجة الكيميائية في الأورام البدئية للدماغ منذ حوالي ٤٠ سنة ولكن النتائج كانت غنية للآمال إلا في بعض الحالات القليلة كما أن للمعالجة الكيميائية لأورام الجهاز العصبي المركزي تمتلك صعوبات خاصة بها وهناك أربع عوامل تجعل من هذه المعالجة غير مفيدة وهي :

- ١ - إمكانية الوفاة العالية المرافقة لحجم صغير نسبياً للورم .
- ٢ - إمكانية حدوث الوذمة الدماغية الشديدة .
- ٣ - وجود عدد قليل من الخلايا التي تتكاثر Low Growth Fraction حتى في أكثر الأورام خبيثاً .
- ٤ - وجود الحواجز الوعائية الدماغية B . B . Blood Brain Barrier التي تمنع من دخول الكثير من الأدوية الكيميائية للدماغ .

المعالجة الكيميائية للأورام الدبقية عالية الخبيث High Grade Astrocytomas :

إن المعالجة الكيميائية لأورام الدماغ اكتسبت أهمية من حيث الدراسات الدائمة حول تأثيرها وخاصة بالنسبة للأورام عالية الخبيث High Grade وحتى هذا الوقت فإن أكثر من ١٠٠ دواء تم استخدامه في علاج هذه الأورام وكل هذه الأدوية استعملت في مجموعات صغيرة أو في تجارب فردية وبالرغم من تحقيق بعض النجاحات إلا أنه لم يثبت أي دواء فعالية واضحة في التجارب السريرية ولكن لوحظ أن النيتروسورينا nitrosourea - السيسبلائين - البروكاربازين procarbazine هي أكثر الأدوية الفعالة في معالجة الأورام الناعسة .

أما من ناحية تأثير المعالجة الكيميائية المتتمة فقد جرت عدة دراسات تقارن ما بين إعطاء للمعالجة الكيميائية بعد حدوث التكرس وبين إعطائها كمعالجة متممة وقد بينت

هذه الدراسات على أن المعالجة بعد حدوث النكس يمكن أن تكون مفيدة كإعطاء المعالجة المتممة ومن هذه الدراسات نذكر دراسة أجريت على ٢٢٢ مريض ولاحظت أن إعطاء الـ BCNU يمكن أن تؤدي إلى زيادة طفيفة في معدل الحياة (٤٪) من المرضى عاشوا ١٨ شهر بعد الجراحة والمعالجة الشعاعية مقابل ١٩٪ من المرضى الذين عولجوا بالجراحة والأشعة والـ BCNU ولكن هذه الزيادة لم تكن كافية من الناحية الإحصائية وفي دراسة أخرى لوحظ أن الـ BCNU يزيد من معدل الحياة وبشكل كافي من الناحية الإحصائية كما وجد أن البروكاربازين ودواء STREPTOZOTCIN لهما نفس فعالية الـ BCNU. لكن لهما آثار جانبية أكثر .

وفي عام ١٩٨٩ تم في دراسة سريرية المقارنة ما بين إستخدام المشاركة ما بين BCNU والبروكاربازين والمشاركة ما بين BCNU+هيدروكسي يوريا + بروكاربازين و VM26 ولم يلاحظ أي فرق إحصائياً ما بين المجموعتين أي أن هذه المشاركات لم تكن أكثر فعالية من إستخدام الـ BCNU بمفرده ونظراً للتأثير غير المرضية للمعالجة الكيميائية فقد جرت عدة محاولات لتحسين هذه النتائج والتغلب على المصاعب مثل الحواجز الدماغية الوعائية كحقن الدواء داخل الشريان أو داخل الورم ولكنها كلها لاتزال قيد الدراسة وتوافق باختلاطات شديدة ولكن يمكن للمعالجة الكيميائية بجرعات عالية مع إجراء زرع نقي عظم أن تكون الأمل إلا أن الدراسات القليلة التي إستخدمت الـ BCNU والـ VP16 أظهرت أن السمية كانت عالية وأن النتائج لم تكن مرضية من حيث التأثير على معدل الحياة .

الأورام النجمية قليلة الخبث Low Grade Astrocytoma :

إن إنذار الأورام الدبقية قليلة الخبث أفضل بكثير من عالية الخبث ومتوسط الحياة لأورام الدرجة الأولى Gardi حوالي ٥ سنوات ولا يوجد أي شك على أن العلاج الأساسي لهذه الأورام هي الجراحة لوضع التشخيص وإزالة الورم أما دور المعالجة الشعاعية فإنه أقل وضوحاً ولكن عدة دراسات سريرية أثبتت على أن إعطاء المعالجة

الشعاعية بعد الإستئصال الجراحي يحسن من معدل الحياة إلا أن هناك دراسات أخرى تشير إلى أنه لا يوجد أي تأثير على معدل الحياة للمعالجة الشعاعية ولكنها قد تزيد من تحول هذه الأورام للخبيث وتجري حديثاً دراسة طويلة الأمد يتم خلالها تحديد تأثير المعالجة الشعاعية على هذه الأورام .

المعالجة الكيميائية للأورام الدبقية قليلة الخبيث Low Grade Gliomas :

نظراً لانخفاض معدل الإنقسام هذه الأورام فإن المعالجة الكيميائية لا تستخدم في معالجة هذه الأورام والدراسات الأولية عن إستخدام التزوسويوريا nitrosourea كمعالجة متممة Adjuvant therapy لم تظهر أي فعالية .

ال BCNU معروف بقرته على إحداث الأورام عند الحيوانات ولذلك فهناك خطورة من انقلاب هذه الأورام للدرجات العالية الخبيث عند إستخدامه .

نستنتج إنه لا يوجد للمعالجة الكيميائية أي دور في معالجة الأورام الدبقية النجمية قليلة الخبيث ولكن عند حدوث النكس فإنه غالباً ما يكون بدرجة خبيث أعلى في هذه الحالة يمكن للمعالجة الكيميائية أن تعطي نفس النتائج الناجمة عن إستخدامها في معالجة الأورام عالية الخبيث .

ورم الخلية العصبية الناقصة Oligodendrio Glioma :

وهي أورام بطيئة النمو تصيب بشكل أساسي نصفي الكرة المخية والأورام التي تكون نقية غالباً ماتكون سليمة ويمكن أن تستأصل بشكل تام أما في حالة عدم الإستئصال التام فإن دور المعالجة الشعاعية لايزال قيد الجدل والمناقشة ولكن الكثير من الدراسات أكدت على أن المعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي تزيد من معدل الحياة .
المعالجة الكيميائية :

وهي عادة غير مستطبة في معالجة الأورام النقية pure oligodendroglioma ولكن في حال كون الورم نسيجياً وسريعاً سريع النمو فإنه يمكن المعالجة بالمشاركة ما بين CCNU + برزكاربازين والفنتكرستين ويمكن إعطاء هذه المعالجة كمعالجة متممة بعد

الإستئصال التام وقيل المعالجة الشعاعية ولقد بينت الدراسات على أن الأورام الخبيثة تميل للإستجابة للمعالجة الكيميائية بشكل جيد .

ورم الرذءة القوقائي Ependymomas :

وهي تنشأ من الخلايا المبطنة للبطنات Ependymal cells والقناة المركزية للنخاع الشوكي و ٧٠٪ من هذه الأورام تتوضع في الحفرة الخلفية وأورام الحفرة الخلفية أشيع حدوثاً عند الأطفال منه عند الكبار .

الإستئصال الجراحي هو العلاج الأساسي ولكن نتيجة للتوضع العميق لمعظم هذه الأورام فإن الإستئصال الجراحي قد يكون صعباً أو مستحيلاً وإعتماداً على الدراسات المختلفة فإنه يمكن للمعالجة الشعاعية أن تحسن من معدل الحياة ولأن هذه الأورام تميل للإنتشار عبر السائل الدماغي الشوكي فإن الساحات الشعاعية المثالية لاتزال تتبر الجدل ففي حالة الأورام عالية الخبيث High Grade والمتوضعة تحت الخيمة يفضل جميع الباحثين في هذه الحالة معالجة المحور العصبي بشكل كامل cranio spinal .

للمعالجة الكيميائية : لم يثمر العلاج الكيميائي لهذه الأورام عند الكبار بالتجارب السريري ولكن هناك معلومات قليلة عن الأورام الناكسة حيث جرى إستخدام النترسويوريا - الخردل الأزوتي - البروكاربازين والفنكرستين وكذلك النظام العلاجي MOPP وكان نسبة النجاح ضئيلة كما جرب إستخدام السييسبلاتين في بعض الدراسات ولقد حقق معدل إستجابة يصل حتى ٥٠٪ .

و جرب إستخدام الـ CCNU مع الفنكرستين كمعالجة متممة عند الكبار والصغار أظهرت النتائج على أن معدل الحياة تحسن بالمقارنة مع المجموعات غير المعالجة.

المفوما البدئية في الجهاز العصبي المركزي Primary Central Nervus System

: Lymphoma (PCNSL)

المفوما البدئية في الجهاز العصبي المركزي PCNSL وتدعى أيضاً الأورام الدبقية

الدقيقة Microglioma أو غرن الخلايا الشبكية Reticulum cell sarcoma نادرة نسبيًا وتشكل ١٪ من كل أورام الدماغ البديئة وهي شائعة الحدوث عند المعالجين بالمنبطات المناعية immunosuppressive drugs وخاصة المتعرضين لعمليات زرع الأعضاء وكذلك عند المرضى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS .

الإصابة عادة ماتكون متعددة البؤر وتصيب عميقاً المادة البيضاء. دور الجراحة فقط لوضع التشخيص أما المعالجة الشعاعية فإتفا تعطي إستجابة كبيرة ولكن عادة ماينكس الورم والمعدل الوسطي للحياة بعد للمعالجة الشعاعية هو ٣٥ شهر ولم يلاحظ أي حالة عاشت لـ ٥ سنوات . حوالي ٢٥ ٪ من المرضى يكون السائل الدماغي الشوكي مصابا بالخلايا الورمية ولقد لوحظ في بعض التقارير السريية أن هناك زيادة في معدل الحياة في عدد قليل عند تشيع كامل المحور العصبي .

المعالجة الكيميائية Chemotherapy :

عدة أدوية إستخدمت عند عدد قليل من المرضى وهذه الأدوية هي الأدوية الفعالة في حالة اللمفوما مثل سيكلوفوسفاميد - أدرياميسين - فنكرستين - ميركاتوبورين مع الريدينزون . أطول معدل للحياة لوحظ عند المرضى المعالجين بالنظام CHOP وفي مجموعة من ١٠ مرضى عولجوا بواسطة الديكساميثازون مع السيترابين arac بجرعة عالية والميسبلاتين حيث أدت إلى المهجوع التام عند ٢ من أصل ٤ مرضى وإلى المهجوع التام عند ٤ من أصل ٦ مرضى تعرضوا للنكس ، أما الجرعات العالية من الديكساميثازون قبل العلاج الشعاعي أدت على المهجوع التام عند ٨ وإستجابة جزئية عند ٤ من أصل ١٣ مريض .

المرضى المعالجين بمنبطات المناعة بعد تعرضهم لعمليات زرع الأعضاء يكون سبب الإصابة لديهم غالباً الحمى الراضة : إيشتاين بار " ولذلك يمكن معالجتهم بإقتال جرعة منبطات المناعة مع إعطاء الأدوية المضادة للحمات الراضة antiviral drugs ويمكن أن تؤدي هذه للمعالجة للمهجوع التام .

المعالجة الكيميائية للأورام البدئية للجهاز العصبي المركزي عند الأطفال :

١. أورام جذع الدماغ المنحوية Brain stem Gliomas :

وتشكل ٢٥٪ من الأورام البدئية للدماغ عند الأطفال وتحدث عند الكبار أيضاً ولكنها تشكل أقل من ٥٪ والتشخيص يوضع عادة نتيجة للصورة السريرية والموجودات الشعاعية بعد إجراء المرنان MRI والتصوير الطبقي المبرمج C.TScan ونادراً ما يمكن الحصول على الخزعة للفحص النسيجي نظراً لصعوبة التداخل الجراحي على هذه المنطقة لذلك العلاج الوحيد هو العلاج الشعاعي ولكن لسوء الحظ فإن معدل الحياة الوسطي ١٥ شهر و ٢٠٪ من المرضى يعيشون لـ ٥ سنوات .

المعالجة الكيميائية :

بمجموعة قليلة من الأدوية إستُخدمت في علاج أورام جذع الدماغ وكل الدراسات تشمل على عدد قليل من المرضى والمشكلة الأخرى هي نقص المعلومات عن النوع النسيجي لهذه الأورام في معظم هذه الدراسات .

المعالجة الكيميائية للأورام الناكسة لم تكن فعالة وإعتياداً على مراجعة العالمين Friedman و Oades الذين أشارا إلى أن الأدوية التالية المستخدمة لم تعطي فائدة كبرى وهذه الأدوية هي BCNU - CCNU - سيسبلاتين - سيكلوفوسفاميد والميثوتركسات (حقناً داخل السيساء وجرعة منخفضة داخل الوريد) - بروكاربازين وكذلك المشاركة COPP كما جرب إستخدام الكاربوبلاتين carboplatin كدواء وحيد ولكن دون نجاح .

وأكثر الدراسات الواعدة هي إستخدام الميكلوفوسفاميد بجرعات عالية وكذلك الجرعات العالية من الميثوتركسات ويمكن القول أنه حتى هذا الوقت لا يوجد أي فائدة من المعالجة الكيميائية بالنسبة لأورام جذع الدماغ الدبقية .

ب. ميديلوبلاستوما Medulloblastoma :

وهو من أشيع أورام الدماغ عند الأطفال ويمكن حدوثه بشكل نادر عند الكبار معظم التوضعات هي في الحفرة الخلفية posterior Fossa ولها ميل كبير للإنتشار عن

طريق السائل الدماغي الشوكي كما يمكن حدوث النكاح خارج الجهاز العصبي
ويعادل ٥ ٪ وهذا لا يشاهد بيلقي أورام الدماغ .

المعالجة هي الجراحة كخطوة أولى وهناك تناسب ما بين امتداد الإستئصال
الجراحي وما بين معدل الحياة ولكن للأسف فإن معظم المرضى المعالجين بالجراحة فقط
تعرضوا للنكاح مهما كان درجة استئصال الورم وإن الزيادة في معدل الحياة في معظم
الحالات كان نتيجة للمعالجة الشعاعية .

المعالجة الشعاعية تكون بمعالجة كامل المحور العصبي cranio spinal axis بجرعة
تتراوح ما بين ٢٥٠٠ - ٣٥٠٠ راد (سنتي غري) ثم تعطى جرعة داعمة Boosting
Dose للحفرة الخلفية حتى تصبح الجرعة ٥٠٠٠ - ٥٥٠٠ راد أما الأماكن في الجهاز
العصبي المصابة بالنكاح فإنها تعالج حتى ٤٠٠٠ راد .

معدل الحياة لـ ٥ سنوات عند المرضى المعالجين بالأشعة يتراوح ما بين ٥٠ - ٦٠ ٪ .

المعالجة الكيميائية Chemo therapy :

في المعالجات الحديثة لاثلب المعالجة الكيميائية دوراً هاماً في علاج
الميدوبلاستوما وهناك عدة أدوية إستعملت في التجارب السريرية وأكثر هذه
الأدوية فعالية هي سيكلوفوسفاميد - فنكستين - سيسبلاتين - و كاربوبلاتين وهناك
عدة مشاركات دوائية أكثرها تأثيراً هي CCNU + بروكاربازين + فنكستين + ara-c
+ هيدروكسي يوريا + سيسبلاتين + DTIC + ميثيل برينيزولون (ثمانية في واحد
Eight in one كما تم تقييم المعالجة المتتمة في العديد من الدراسات السريرية وبعضها
أثبت أن هناك بعض الفائدة من حيث معدل الحياة .

جـ- الأورام النجمية قليلة النضج (ورم الخلايا النجمية المخيفي - أورام التصالب
البصري النجمية) ،

تشكل الأورام النجمية المخيفية عند الأطفال حوالي ١٠ ٪ من الأورام البدنية في
الدماغ والجراحة هي العلاج الأساسي وعند كون الورم جيد التمييز فإن معدل الحياة
الوسطي أكثر من ١٨ سنة ودور المعالجة الشعاعية لا يزال غير واضح أما في حال

الإستئصال غير التام للورم أو عند ميل الورم للنمو السريع فإنه عادة ماتسطب المعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي على الرغم من عدم ملاحظة أي فائدة محددة وواضحة . الورم الدبقي للتصالب البصري وتحت المهاد يحدث عادة عند الأطفال الصغار ما بين ٦ أشهر و ٣ سنوات ، الإستئصال الجراحي مفيد ولكن عادة مايصعب الإستئصال التام وعادة ماتؤدي المعالجة الشعاعية إلى إستقرار الورم ولكن النكس شائع الحدوث ونسبة ٥٠ % .

المعالجة الكيميائية Chemotherapy :

إستخدمت المعالجة الكيميائية عند عدد قليل من الأطفال المصابين بالأورام النجمية المخيخية في حالة النكس ولكن نظراً للعدد القليل فإنه يصعب تقييم النتائج . إستخدمت عدة أدوية منها BCNU - CCNU - VP16 ، كما استخدمت المشاركات BCNU + بروكاربازين و BCNU + فنكرستين + ميثوتركسات + بريدنيزون ونظراً للإنتار الجليد فلم تُحدى أي محاولة لإعطاء المعالجة الكيميائية المتممة بالنسبة لورم التصالب البصري الدبقي والأورام الدبقية تحت المهاد Hypothalamus فقد إستخدمت الأدوية التالية CCNU + فنكرستين أو CCNU + فنكرستين + بروكاربازين ، كما استخدم السيمبلائين في معالجة الأورام الناكسة وقد سجلت بعض حالات الإستعابة .

د . أورام فوق الخيمة الدبقية عالية الخبت Supratentorial High Grade Glioma ، المعالجة الأساسية هي بالجراحة ثم المعالجة الشعاعية ولكن معظم الحالات تنكس ومعدل الحياة الوسطي هو ١٥ شهر بعد المعالجة الجراحية والشعاعية .
المعالجة الكيميائية :

ولها دور في معالجة الأورام عند الأطفال والأدوية المستخدمة هي التي أثبتت فعالية واضحة مثل مركبات النيتروسوريا nitrosourea . أما باقي الأدوية لم يكن لها أي فائدة مثل سيسبلاتين - كاربوبلاتين - MOPP - COPP - فنكرستين + CCNU

والمشاركة المعروفة باسم ثمانية في واحد - Eight in one .

المعالجة الكيميائية المتعممة أثبتت عدة دراسات على فعاليتها في إطالة معدل الحياة
وإستخدام الـ CCNU + الـ فنكروستين بعد العلاج الجراحي والشماعي ومعدل الحياة لـ
٥ سنوات في المجموعة المعالجة كيميائياً ٤٢٪ مقابل ١٠٪ في المجموعة غير المعالجة .

أورام الخلايا المولدة في الجهاز العصبي المركزي C.N.S. Germ cell Tumors :

يمكن أن نقسم أورام الحفرة الصنوبرية إلى أورام الخلايا المولدة Germ cell Tumors

وأورام غير المولدة non Germ cell Tumors :

أورام الخلايا المولدة تشمل Germinoma - السرطانة الجنينية Embryonal carcinoma -

المسحوخ Teratoma - السرطانة المشيمية chorio carcinoma و Endodermal Sinus Tumor

أما المجموعة الثانية تشمل ورم الغدة الصنوبرية pinealoma والأورام البدئية الأخرى
للجهاز العصبي المركزي .

المعالجة الأساسية هي المعالجة الشعاعية مع معدل حياة لـ ٥ سنوات يتراوح ما بين ٦٠ - ٩٠٪ .

المعالجة الكيميائية :

تستجيب أورام الخلايا المولدة للعديد من المشاركات الكيميائية منها

السيكلوفوسفاميد + سيسبلاتين أو سيكلوفوسفاميد + أكيثومايسين D أو فنكروستين

+ بليومايسين + VP16 (Etoposids) .

سرطان الرأس والعنق Head and Neck Cancers

تشكل ٥٪ من جميع سرطانات الجسم ٣/١ الحالات تشخص بمراحل مبكرة و ٣/٢ الحالات تشخص بمراحل موضعية وناحية متقدمة Advanced locoregional أما النفاقل البعيدة فتشاهد في ٢٠٪ من الحالات معظم أورام الرأس والعنق من نوع سرطانية شائكة الخلايا ولذلك سوف نتحدث في هذا القسم عن المعالجة الكيميائية لهذا النوع .

إن هذه السرطانات عادة ماتزلفق بالتدخين المزمن والكحولية مما يؤدي لوجود بعض الإضطرابات الرئوية والقلبية التي تعتبر مشكلة أخرى للطبيب المعالج . تمتلك بعض أورام المواضع التشريحية خصائص وسلوك خاصين مثل سرطان الحنجرة له إنذار أفضل من سرطان الجيب الإحاصي .

المعالجة الأساسية (النظامية) Stand ar d therapy :

المعالجة الأساسية تعتمد على الجراحة والمعالجة الشعاعية وهذا يتناسب مع السيو الطبيعي للورم Natural History حيث تمثل هذه السرطانات للتظاهر موضعياً أو ناحياً في البداية مع معدل منخفض للنفاقل البعيدة Distant Metastases لذلك كانت المعالجة للموضعية هي المناسبة لأحداث المجوع أو لإعطاء التأثير الملطف .

للمراحل المبكرة T₁,T₂ NOMO تعالج بقصد الشفاء بإستخدام نمط واحد من المعالجة الموضعية الجراحة أو المعالجة الشعاعية Radiotherapy والإختيار الدقيق لنمط المعالجة يعتمد على خبرة الطبيب وعلى حالة المريض العامة وعلى الموقع التشريحي للورم فعشلاً الآفات الصغيرة للسان يمكن أن تعالج بشكل فعال بالإستئصال الموضعي وبالتالي تتجنب المعالجة الشعاعية التي تستهلك وقتاً طويلاً مع مايرافقها من آثار جانبية مزعجة (التهاب المخاطية الشعاعية فقدان النوق - جفاف الفم Xerostomia) في المقابل فإن

الآفات الصغيرة في الخنجرية يفضل أن تعالج شعاعياً وذلك للحفاظ على الخنجرية .
- في الأورام المتقدمة Advanced Tumors ($T_3 - T_4 - N_1 - N_2 M_0$) فإن العلاج يتألف من الجراحة أولاً ثم يُتبع بالمعالجة الشعاعية Postoperative Radiotherapy ويكون الهدف هو الشفاء ولكن عادة ماتكون نسبة الشفاء ضئيلة ويمكن القول بشكل عام أنه أقل من ٣٠٪ من المرضى يعيشون لمدة ٥ سنوات وأكثر وأسباب الوفاة عند هؤلاء المرضى هو تقدم المرضى موضعياً ونسبة قليلة من المرضى تعرضوا للإصابة بالنقائل البعيدة خاصة للرئة - العظام والكبد كما أن جميع المرضى المصابين بسرطان الرأس والعنق لديهم خطورة الإصابة بورم خبيث ثاني Second Malignancy (الرئة - المري) التي تشترك بنفس العوامل المسببة .

تلعب المعالجة الكيميائية دوراً بسيطاً في المعالجة النظامية لسرطانات الرأس والعنق والإستطباب هو وجود نقائل بعيدة أو عند حدوث النكس التالي للمعالجة - الموضعية شعاعية أو جراحية وتكون الغاية من المعالجة هي التلطيف وحتى هذا الوقت لم يثبت تأثير هذه المعالجة على تحسين معدل الحياة وسوف نستعرض فيما يلي العناصر الدوائية الفعالة والمشاركات الدوائية فيما بينها .

العناصر الدوائية الفعالة عند إستخدامها كدواء وحيد Single agent :

- الميثوتركسات Methotrexate : هو الدواء الأكثر إستخداماً ويعتبر المقياس الدوائي لمعايرة فعالية الأدوية الجديدة وعند إعطائه بجرعته الإعتيادية فإن معدل الإستجابة يصل حتى ٣٠٪ ولفترة تتراوح ما بين ٢ - ٤ أشهر ويعطى بجرعة أسبوعية تبدأ بـ ٤٠ - ٥٠ مغ / ٢م وتزداد تدريجياً بمقدار أسبوعي ١٠ مغ / ٢م حتى حدوث السمية من الدرجة الأولى أو الثانية وأكثر الإختلاطات التي تحدث من الجرعة هي التهاب الأغشية المخاطية وتببط نقي العظم ثم جرت محاولات لزيادة تأثير الميثوتركسات وذلك بزيادة الجرعة وإعطاء اللوكوفورين Lefovirin ولكن عدة دراسات سريرية لم تثبت أي زيادة في معدل الإستجابة بالمقارنة مع الجرعة الإعتيادية كما أن الآثار الجانبية من جهة أخرى

تكون شديدة عند إعطاء الجرعة العالية ولذلك تبقى الطريقة الاعتيادية هي الطريقة القياسية بالنسبة لمرطانات الرأس والعنق .

- السيسبلاتين Cisplatin : يعتبر دواء قياسي آخر ومعدل الإستجابة يصل حتى ٣٠٪ وهناك بعض الحالات النادرة التي تكون الإستجابة فيها كاملة complete Response .
أكثر الأعراض الجانبية شيوعاً هي الغثيان والإقياء والسمية الكلوية والعصبية وكذلك السمية على العصب السمعي أما الجرعة تتراوح ما بين ٦٠ - ١٢٠ مغ / م^٢ كل ٣ - ٤ أسابيع .

بعض التجارب السريرية إستعملت جرعة عالية هي ٤٠ - ٥٠ مغ / م^٢ يومياً ٥ أيام بجرعة كلية لا تتجاوز ٢٠٠ مغ / م^٢ وقد أظهرت هذه الطريقة معدل إستجابة يتراوح ما بين ٤٦ إلى ٧٣٪ . ولوحظ في هذه الدراسة أن درجة تثبيط نقي العظم أكثر من الطريقة الاعتيادية وكذلك السمية على العصب السمعي والأعصاب المحيطة .
- كاربوبلاتين Carboplatin : وهو دواء مشابه للسيسبلاتين ولكن أقل سمية على الكلية وأقل إحداثاً للإقياء من السيسبلاتين ويمكن إعطائه بطريقة سهلة دون الحاجة لإدخال المريض المشفى وله تأثير على سرطانات الرأس والعنق ولا يزال مجهولاً هل هذا التأثير مماثل لتأثير السيسبلاتين عند إعطائه بجرعته النظامية ويمكن أن نقول باختصار أن السيسبلاتين والميثوتركسات لهما نفس الفعالية ويمكن أن نعتبرهما المنصرين القياسيين .

هناك أدوية أخرى لها فعالية في سرطانات الرأس والعنق من هذه الأدوية الفلورويوراسيل الذي يبدو أن إعطائه دفعة واحدة يمكن أن يقلل من تأثيره بينما عند إعطائه بتثريب وريدي مستمر لمدة ٥ أيام كل ٣ أسابيع يمكن أن يكون تأثيره أكبر إلا أن إثبات ذلك يحتاج لمزيد من الدراسات السريرية .

- البليومايسين : يعطى معدل إستجابة يصل حتى ٢٠٪ ويمكن إستخدامه معظم المشاركات الدوائية ومن الأدوية الأخرى السيكلوفوسفاميد - والهيدروكسي يوريا -

الأدرياميسين والميتومايسين Mitomycin c .

المشاركات الدوائية :

إن محاولة زيادة فعالية للمعالجة باستخدام المشاركات ما بين الأدوية لم تلاقي نجاحاً ملحوظاً في حالات النكس أو التقاتل وأكثر الدراسات السريرية إستخدمت المشاركة ما بين السيسبلاتين والميثوتركسات الدوائين الأكثر فعالية وأحياناً يشارك مع البليومايسين الذي يمتلك سمية مختلفة مما يجعله مناسباً للمشاركة مع أدوية أخرى وهناك دراسة أخرى تقارن ما بين المشاركة فيما بين الميثوتركسات + بليومايسين + هيدروكسي يوريا والمشاركة ما بين تلك الأدوية مع السيسبلاتين فوجد أنه المشاركة الحاسوبية على السيسبلاتين أكثر فعالية والمشاركة الواعدة هي المشاركة ما بين السيسبلاتين والفلوورويوراسيل بترتيب وريدي لمدة ٥ أيام ويجري حديثاً اختبار إضافة اللوكوفورين Leucovorin لهذه المشاركة .

المعالجة الكيميائية الشعاعية المتلازمة Concomitant Chemo Radio therapy :

إن البديل لإعطاء للمعالجة الكيميائية بعد إنتهاء العلاج الشعاعي للموضعي هي استخدام المعالجة الشعاعية الكيميائية بشكل متلازم وأسس استخدام هذه الطريقة هي:

- ١ - إن التأثير للمضاد للورم للأشعة يمكن أن يزداد باستخدام المعالجة الكيميائية أثناء العلاج الشعاعي حيث قد تعمل هذه الأدوية على زيادة حساسية الخلايا للأشعة (Radiosen Sitisers) إلا أن هذه الطريقة قد تزيد من إرتكاس النسيج السليمة مثل زيادة التهاب الأغشية المخاطية .

- ٢ - إن الفعالية الجهازية للمعالجة الكيميائية يمكن أن تؤدي لإزالة التقاتل المجهريه البعيدة Micro metastases الواقعة خارج ساحة المعالجة الشعاعية وبالتالي يمكن أن تزيد من معدل الحياة .

إن المعالجة الكيميائية الشعاعية للتلازمة يمكن أن تزيد من السيطرة للموضعية على الورم كما أنها يمكن أن تعالج النقائل البعيدة التي قد تكون موجودة عند وضع التشخيص .

يمكن إستخدام عدة أدوية كيميائية في هذه المعالجة منها ميتوتركسات —
بليومايسين — فلورويوراسيل — هيلروكسي يوريا — سيسبلاتين — كاربوبلاتين —
والميتومايسين Mitomycin - C .

المعالجة الكيميائية لسرطان الرئة Chemo therapy of Lung Cancer

١ - المعالجة الكيميائية لسرطان الرئة صغير الخلايا (SCLC) Small cell Lung Cancer

يشكل سرطان الرئة صغير الخلايا ٢٥٪ من سرطانات الرئة المختلفة ويتميز بنموه السريع وانتشاره المبكر كما يتميز بحساسيته للمعالجة الشعاعية والكيميائية ويجب أن يعتبر سرطان الرئة صغير الخلايا مرضاً جهازياً عند وضع التشخيص بغض النظر عن القدرة على إثبات وجود النقائل البعيدة لذلك فإن المعالجة الكيميائية هي حجر الأساس في تدبيره بغض النظر عن مرحلته السريرية.

التصنيف الإعتيادي Conventional Staging لهذا السرطان يقسم المرض إلى مرحلتين : مرحلة للمرض المحدود (L.D) Limited Disease ويكون المرض محدوداً في نصف الصدر himithorax ويشمل أي نقائل عقدية منصفية والنقائل للعقد فوق الرقوة في جهة الإصابة وفي الجهة المقابلة .

٢ - مرحلة للمرض المنتشر (E.D) Extensive Disease ويشمل أي توضع للمرض غير المرحلة المحدودة L.D .

أما إنصباغ الجنب فلا يزال يثير الجدل حول التصنيف .

عند وضع التشخيص فإن ٣٠ - ٤٠٪ من الحالات تكون في المرحلة المحدودة L.D وباقي الحالات في المرحلة المنتشرة ED أما عوامل الإنذار فيأتي في مقدمتها الحالة العامة للمريض ووجود وموقع النقائل البعيدة فمثلاً النقائل الكبدية وتقايل الجهاز العصبي المركزي تترافق بمعدل حياة قصير بينما نقائل العظم والأنسجة الرخوة هاتأثير بسيط على معدل الحياة ومن عوامل الإنذار الأخرى مرحلة المرض - فقدان الوزن قبل المعالجة الكيميائية والجنس والعمر .

إن معدل الحياة الوسطي مع المعالجة الكيميائية يتراوح ما بين ١٠ - ١٢ شهر وهـ
- ١٠٪ من المرضى يعيشون لستين ومعدل الإستجابة أعلى عند كون الورم في
المرحلة المحدودة .

المعالجة الكيميائية بدواء وحيد Single agent Chemotherapy :

- السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide أول دواء أثبتت فعالية أساسية في معالجة
سرطان الرئة صغير الخلايا وعند إعطائه بجرعة ٥٠٠ - ١٢٠٠ مغ / م^٢ كل ٣ - ٤
أسابيع فإن معدل الإستجابة الكلي يصل ٤٠٪ ومعظم الحالات كانت إستجابة جزئية
partial Response كما لوحظ تحسن في معدل الحياة الوسطي .

- الكارموستين (BCNU) و carmustine واللوموستين (CCNU) Lomustine يعتبران من
الأدوية الفعالة عند إستخدامها كدواء وحيد ومعدل إستجابة ٢٠ - ٣٠٪ .

- العناصر المقلونة alkylating agents الأخرى مثل الميفالان Melphalan وكلور
امبيوسيل Chlorambucil ويسلفان Busulfan - ثيوتيا thiotepa - والحردل الآزوتي كلها
إستخدمت كدواء وحيد .

- الأيتوبوسيد Etoposide (VP16) يعتبر أكثر الأدوية فعالية كدواء وحيد Single
agent ومعدل الإستجابة الكلي يتراوح ما بين ٥٠ و ٦٠٪ عند المرضى غير المعالجين
سابقاً أما عند إستخدامه عند المرضى المعالجين سابقاً فإن فعاليته محدودة كما يتأثر
معدل الإستجابة بطريقة إعطاء الدواء فعند إعطائه على مدى ٥ أيام يكون معدل
الإستجابة أعلى من إعطائه بجرعة واحدة كبيرة .

- التينبوسيد tiniposide (VM26) من الأدوية الفعالة وجرعته ٦٠ مغ / م^٢ يومياً
ولمدة ٥ أيام وعند المرضى غير المعالجين سابقاً يصل معدل الإستجابة الكلي لـ ٩٠٪
(٣٠٪ إستجابة تامة وفترة) الإستجابة الوسطية هي ٨ أشهر ومن الأدوية الفعالة
نذكر الميسيلاتين - أدرياميسين - ميتوتركسات - البروكاربازين ومجموعة الـ Vinka
alkaloids .

الدواء المشتق من السيسبلاتين carboplatin ويتميز بسمية أقل على الأعصاب والكلية له فعالية عند استخدامه كدواء وحيد بجرعة ٣٠٠ - ٤٥٠ - مغ / م^٢ شهرياً وبمعدل إستجابة كلي يصل حتى ٨٠٪ (٥٠ - ٨٠) .

وكذلك الدواء المشابه للسيكلوفوسفاميد ifosfamide ويتميز بأن تأثيره المبط على نخاعي العظم أقل إذا أعطي بجرعة ١,٥ - ٢ مغ / م^٢ يوافق بمعدل إستجابة يزأوح ما بين ٥٠ - ٨٠٪ .

المعالجة الكيميائية بالمشاركة الدوائية Combination Chemotherapy :

أول المشاركات الدوائية في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا كانت في أواسط السبعينات من هذا القرن ولقد كان لها تأثيراً واضحاً بمعدل إستجابة كلي يزأوح ما بين ٧٠ - ٩٠٪ وإستجابة تامة ٢٥ - ٥٠٪ ولقد أثبتت جميع الدراسات على أفضلية المشاركة الدوائية أكثر من إعطاء دواء وحيد وأكثر المشاركات شيوعاً هي النظام العلاجي CAV سيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + فنكرستين وتعتبر المشاركة القياسية التي تعابر بها فعالية المشاركات الأخرى .

الجدول التالي يبين المشاركات الخاوية على الأدرياميسين المستعملة في علاج سرطان الرئة صغير الخلايا :

C	Cyclophosphamide	1000 mg/m ²	Day 1	Repeat every 3 weeks
A	Adriamycin (doxorubicin)	50 mg/m ²	Day 1	
V	Vincristine	1 mg/m ²	Day 1	
C	Cyclophosphamide	1000 mg/m ²	Day 1	Repeat every 3 weeks
A	Adriamycin	45 mg/m ²	Day 1	
E	Etoposide (VP - 16)	50 mg/m ²	Day 1 - 5	
V	Vincristine	1.4 mg/m ²	Day 1	Repeat every 3 weeks
A	Adriamycin	60 mg/m ²	Day 1	
P	Procarbazine	100 mg/m ²	Day 1 - 10	
M	Methotrexate	30 mg/m ²	Day 1	Repeat every 3 weeks
A	Adriamycin	40 mg/m ²	Day 1	
C	Cyclophosphamide	400 mg/m ²	Day 1	
C	CCNU	30 mg/m ²	Day 1	

ومن المشاركات الأخرى النظام العلاجي CMC سيكلوفوسفاميد + ميثوتركسات + CCNU - النظام CAE المكون من السيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + Etoposide : وهو المشاركة الأكثر اختياراً في الدراسات المختلفة حيث تم تحقيق ٦٥٪ من حالات الإستجابة التامة CR في حالة المرض المحدود LD و ٤٣٪ في المرض المنتشر ED ومعدل الحياة الوسطي يتراوح ما بين ٩ - ١٥ شهر .

ومن المشاركات الحايوة على الأدرياميسين نذكر أيضاً VAP (فنكرستين + أدرياميسين + بروكاربازين و MACC (ميثوتركسات + أدرياميسين + سيكلوفوسفاميد + CCNU ولقد جرى دراسة إضافة اليتيوبوسيد Etoposide : للمشاركة CAV ولقد تبين أن هذه الإضافة ترفع من معدل الإستجابة الكلي كمتزيد من عدد حالات الإستجابة التامة complete Response أما الأنظمة العلاجية غير الحايوة على الأدرياميسين بينها الجدول التالي :

P	Cisplatin	25 mg/m ²	Day 1 - 3	Repeat every 3 weeks
E	Etoposide	100 mg/m ²	Day 1 - 3	
J	Carboplatin (CBDCA)	100 mg/m ²	Day 1 - 3	Repeat every 4 weeks
E	Etoposide	125 mg/m ²	Day 1 - 3	
I	Ifosfamide	1.5 mg/m ²	Day 1 - 5	Repeat every 4 weeks
E	Etoposide	120 mg/m ²	Day 3 - 5	
C	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	Day 1	Repeat every 3 weeks
M	Methotrexate	10 mg/m ²	Twice Weekly	
C	CCNU	50 mg/m ²	Day 1	

فالمشاركة سابين السيسبلاتين واليتيوبوسيد Etoposide (PE) هي من المشاركات الشائعة التي تستخدم عند المرضى المعرضين للنكس أو كمعالجة تكييف Consolidation وعادة مايكون الإنذار في حالة النكس سيء للغاية ويتوافق بمعدل حياة وسطي من ٢ - ٣ اشهر وقبل الثمانينات من هذا القرن كانت للمعالجات الإقاذية Salvage therapy توافق بمعدل إستجابة لايزيد على ٢٠٪ أما عند إستخدام النظام PE فإنه لوحظ معدل إستجابة كلي يصل حتى ٥٥٪ عند المرضى المعرضين للنكس بعض الدراسات

الأخرى إستعملت الـ PE كمعالجة لإحداث المجوع ويتراوح معدل الإستجابة الكلي ما بين ٧١ و ٩٤٪ ومعدل الإستجابة التامة CR ٣٠ - ٥٣٪ أما معدل الحياة الوسطي فيتراوح ما بين ٦٣ - ٧٠ شهر في حالة المرض المخلود LD و ٣٩ أسبوع في المرض المنتشر ED .

الكاربوبلاتين له فعالية مشابهة للميسيللاتين ولكن بأقل سمية ويمكن إستخدامه مشاركة مع الايتوبوسيد (الكاربوبلاتين ١٠٠ مغ / ٢م يوماً لمدة ٣ أيام وVP16 ١٢٠ مغ / ٢م يوماً مع المشاركة الأخرى لمدة ٣ أيام) .

الإفوسفاميد Ifosfamide مع الايتوبوسيد IE حيث يعطى الإفوسفاميد بجرعة ٥ غ / ٢م مع الـ Mesna و VP16 ١٢٠ مغ / ٢م يوم ١ و ٢ وردي ثم ٢٤٠ مغ / ٢م عن طريق الـ فيم في اليوم الثالث يكرر كل ٦ أسابيع .

المعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية في المرض المخلود L.D :

إن التقدم الكبير في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا حصل في معالجة المرض المخلود ومن المعروف أن أكثر حالات النكس تحدث في الرئة ولذلك فإن مشاركة المعالجة الشعاعية مع المعالجة الكيميائية كثيراً ما تستخدم والتجارب السريرية الأولى استخدمت طريقة الـ Sandwich حيث تعطى للمعالجة الكيميائية قبل وبعد المعالجة الشعاعية أما التجارب الحديثة فإنها تعابر فعالية استخدام المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية بشكل متلازم أو متعاقب ومعظم التجارب السريرية أثبتت على أن نتائج للمشاركة ما بين المعالجتين أفضل من إعطاء للمعالجة الكيميائية لوحدها ولكن لم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة الوسطى .

الجلهيد في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا :

لم يحدث تطور أساسي أو كبير في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا منذ ادخال المشاركة الدوائية في السبعينات ولكن هناك مسائل يجب أن تلاهى الحل المناسب مثل للقوامة الدوائية - النمو السريع للورم وانتشاره المبكر وهذا أدى إلى بعض الأساليب

الحديثة التي تحاول التغلب على هذه المشاكل منها للمشاركة ما بين المعالجة الكيميائية والشماعية حيث تبدأ المعالجة بتصغير حجم الورم والنقائل بالمعالجة الكيميائية ثم تتبع بالمعالجة الشماعية وكذلك هناك بعض الأساليب العلاجية التي تستخدم الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies الموجهة ضد الخلية الورمية أو إستخدام عوامل النمو الدموية للتغلب على تثبيط نقي العظم الناتج عن المعالجة الكيميائية .

إن عملية التثخثر بما فيها تشكل الفيبرين قد تكون إحدى آليات حدوث النقائل ولذلك كانت هناك عدة تجارب تستخدم مضادات التثخثر كالوارفارين Warfarin مع المعالجة الكيميائية وبعض هذه التجارب أثبتت أنها تزيد من معدل الحياة وأخيراً فإنه يمكن إستخدام بعض المحسسات Sinsitizers مثل الفيرباميل الذي يعقد عليه الآمال بأن يحقق النتائج المفضلة في التسعينات من هذا القرن .

٢ - المعالجة الكيميائية لسرطان الرئة غير صغير الخلايا :

إن دور المعالجة الكيميائية في سرطان الرئة غير صغير الخلايا ضعيف بالمقارنة مع تأثير هذه المعالجة على سرطان الرئة صغير الخلايا ويمكن أن نقول أنها تستخدم في حالة الأورام الموضعية كمعالجة متممة للجراحة أو المعالجة الشماعية أساساً معالجة الحالات المنتشرة فإنها أقل نجاحاً ويمكن أن نقول إنه ليس هناك نظام علاجي قياسي .
التصنيف Staging T ، الورم البلعقي

T1 : الورم بقطر أقل من ٣سم محاط بالرئة أو بالوريقة الحشوية للجنب ولا يوجد أي دليل بالتلفظ على إصابة القصبة القصية أو الرئيسية .

T2 : الورم بقطر أكبر من ٣سم يغزو الوريقة الحشوية للجنب أو يسبب انخماص أو ذات رئة انسدادية ولكن لا تشمل كل الرئة والورم ٢سم أو أبعد من المهماز Carina .

T3 : الورم بأي حجم ولكن يحتاج جدار الصدر - الحجاب الحاجز - الثامور ويوافق بانخماص كامل الرئة أو الورم أقل من ٢سم من المهماز .

N - العقد الليمفاوية Regional Lymph Nodes :

NO : لا يوجد إصابة للعقد الناحية .

N1 : إصابة العقد حول القصبة في جهة الإصابة أو إصابة العقد في سرة الرئة في نفس جهة الإصابة .

N2 : إصابة العقد المنصفية في جهة الإصابة أو إصابة العقد تحت المهماز Subcarinal . Nodes

N3 : إصابة العقد المنصفية في الجهة المقابلة أو إصابة العقد في سرة الرئة في الجهة المقابلة أو إصابة عقد فوق الرقوة .

Stage I	$T_1N_0M_0$ $T_2N_0M_0$
Stage II	$T_1N_1M_0$ $T_2N_1M_0$
Stage IIIA	$T_1N_2M_0$ $T_2N_2M_0$ $T_3N_{0,2}M_0$
Stage IIIB	$T_{any}N_3M_0$ $T_4N_{any}M_0$
Stage IV	$T_{any}N_{any}M_1$

جدول رقم ٥ بين التصنيف السريري لسرطان الرئة غير صغير الخلايا

المعالجة الكيميائية المتممة بعد العمل الجراحي Post operative adjuvant chemo : therapy

المرحلة السريرية الأولى st I والثانية st II والثالثة هي المراحل المرشحة للعمل الجراحي ولكن معدل الحياة الوسطي لمرضى المرحلة الثانية أقل من ٢ سنة وللمرحلة الثالثة أقل من سنة ولذلك تم إدخال المعالجة الكيميائية للمتممة لهذين المرحلتين كمحاولة لتحسين معدل الحياة . عدة تجارب سريرية إستعملت دواء وحيد كمعالجة متممة ولم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة وأكثر الأدوية إستخدماً في هذه

التجارب هي الحثردل الآزوتي nitrogen mustard – السيكلوفوسفاميد – CCNU و Busulfan . الدراسات الحديثة إستخدمت المشاركة الدوائية CAP كمعالجة متممة للمرحلة T₂N₁M₀ والمرحلة الثالثة ، سيكلوفوسفاميد ٤٠٠ مغ / ٢م + أدرياميسين ٤٠ مغ / ٢م وريدي + سيسبلاتين ٤٠ مغ / ٢م تعطى شهرياً ولوحظ أن هناك زيادة في معدل الحياة الوسطي أما إستخدام المعالجة المتممة في المرحلة T₂ N₀ فلم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة في هذه الحالة .

المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية Radiotherapy and chemo therapy :

باعتبار أن المعالجة الشعاعية غير قادرة على قتل كل الخلايا الورمية فإن إضافة المعالجة الكيميائية لايمكن اعتبارها معالجة متممة حقيقية ولكن هناك عدة دراسات إستخدمت المعالجة الكيميائية بعد إعطاء المعالجة الشعاعية الجذرية (بقصد الشفاء) منها إستخدام دواء وحيد مثل (سيكلوفوسفاميد – 5 - Fu – فنبلاستين والحثردل الآزوتي nitrogen mustard : ولم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة بالمقارنة مع المرضى المعالجين بالأشعة فقط وهناك عدة تجارب سريرية حديثة إستخدمت المشاركة الدوائية بعد إعطاء ٤٥ غري خلال ٣ أسابيع وهذه المشاركة هي CAMP سيكلوفوسفاميد ٣٠٠ مغ / ٢م + أدرياميسين ٢٠ مغ / ٢م + ميتوتركسات ١٥ مغ / ٢م جميع ماسبق يعطى في اليوم الأول والثامن + البروكاربازين ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى العاشر يكرر هذا النظام العلاجي كل ٤ أسابيع لـ ١٢ جرعة ولم يلاحظ أي تأثير واضح على معدل الحياة وفي دراسة اخرى تم إستخدام النظام العلاجي CAP مع المعالجة الشعاعية ولم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة الوسطي .

المعالجة المتممة الحديثة Neoadjuvant chemotherapy :

إن الإستجابة للمعالجة الكيميائية في سرطان الرئة غير صغير خلايا NSCLC عندما يكون موضعاً في الصدر أكثر مما لو كان منتشرأ خارج الصدر نتيجة لهذه الملاحظة فإنه تم إستخدام المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي (المعالجة المتممة

الحديثة) ولقد أثبتت الدراسات على معدل الإستجابة العالي وعلى إمكانية تحويل الورم غير القابل للإستئصال إلى ورم قابل للإستئصال الجراحي ولكن هناك عدة أسئلة يجب الإجابة عليها منها للمعالجة الكيميائية المثالية والوقت المناسب للعمل الجراحي . تم أيضاً إعطاء المعالجة الكيميائية قبل المعالجة الشعاعية في الأورام المتقدمة موضعياً Locally Advanced Tumors ولوحظ أن هناك زيادة في معدل الحياة في بعض الدراسات عند إضافة المعالجة الكيميائية للمعالجة الشعاعية .

المعالجة الكيميائية للحالات المنتشرة (NSCLC) chemo therapy for disseminated :
إن قدرة المعالجة الكيميائية على تحسين معدل الحياة في أورام الرئة غير صغير الخلايا المنتشرة لم يكن مؤكداً حتى الآن ولذلك يجب أن يتم اختيار المرضى الذين يتوقع أن يستجيبوا للمعالجة الكيميائية وهناك العديد من عوامل الإنذار التي يمكن توجيهها اختيار المرضى منها الحالة العامة الحسنة - الإناث وحالات نقص الوزن أقل من ٥٪ كلها يمكن أن تترافق بنتائج معالجة أفضل أما وجود النقائل البعيدة التي تصيب العظم والكبد والنسيج تحت الجلد وكذلك ارتفاع الـ L . D . H . كلها تترافق بسوء الإنذار ونتائج غير مفضلة للمعالجة الكيميائية .

- المعالجة الكيميائية بدواء وحيد Single - agent chemotherapy
لا يوجد دواء حتى الآن يمكن أن يعطي معدل إستجابة كلي أكثر من ٣٠٪ في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا NSCLC والإستجابة عادة ما تكون لفترة قصيرة والإستجابة التامة نادرة وينخفض معدل الإستجابة عند المرضى للعلاجين كيميائياً في السابق .

من أكثر الأدوية فعالية عند إستخدامه كدواء وحيد هو الـ ifosfamide الذي يترافق بمعدل إستجابة ٢١٪ ويعطى بجرعة ١,٢ - ٢ غ / م / ٢ ويؤدى لمدة ٥ أيام وهي أكثر تحملاً من إعطائه بجرعة واحدة ٥ غ / م / ٢ ولكن التأثير واحد في كلا الحالتين ومن الأدوية الحديثة الـ trimetrexate الذي يترافق بمعدل إستجابة ١٧٪ ويعطى بجرعة ٨ مغ / م / ٢ يومياً لمدة ٥ أيام ومن الأدوية الأخرى الدواء EDAM - 10

الذي يترافق بمعدل إستجابة ٣٢٪ ويعطى بجرعة ٨٠ مغ / ٢م اسبوعياً ، الدواء الحديث من المجموعة الـ Vinka aslalooids : المسمى Navelbine أثبتت فعالية في معالجة أورام الرئة بمعدل إستجابة ٢٣٪ واستمرت الإستجابة لفترة وسطية هي ٣٤ أسبوع والجرعة هي ٣٠ مغ / ٢م اسبوعياً حقناً وريئياً .

المشاركة الدوائية combination chemotherapy :

إن الإستجابة في المشاركة الدوائية أعلى من الإستجابة عند إستخدام دواء وحيد ولكن المشاركة الدوائية ليس من الضروري أن تؤدي لزيادة معدل الحياة مقارنة مع الدواء الوحيد .

أكثر المشاركات الدوائية تحوي على السيسبلاتين والجسول رقم ٦ يسين المشاركات الخاية على السيسبلاتين .

فيمكن مشاركته مع الفينلاستين أو مع الايتوبوسيد أو الإفوسفاميد كما يمكن مشاركته مع عدة أدوية مثل ميتومايسين والفينلاستين أو الفلورويوراسيل مع الأدريناميسين وكلها تترافق بمعدل إستجابة يتراوح ما بين ٢٠ و ٣٠٪ ومعدل الحياة الوسطي ٢٢ أسبوع وليس من الواضح أن إعطاء جرعة عالية من السيسبلاتين

Vinblastine and cisplatin			
Vinblastine	8 mg/m ² I. v.	Day 1,14,28,	then every 3 weeks
Cisplatin	120 mg/m ² I. v.	Day 1,28,	then every 6 weeks
VP - 16 and cisplatin			
VP - 16	120 mg/m ² I. v.	Day 4,6,8	Repeat all every 3 weeks
Cisplatin	60 mg/m ² I. v.	Day 1	
Ifosfamide and cisplatin			
Ifosfamide	2 mg/m ² I. v.	Day f - 5	Repeat all every 3 weeks
Cisplatin	75 mg/m ² I. v.	Day 1	
MVP			
Mitomycin C	10 mg/m ² I. v.	Day 1	Repeat all every 3 weeks
Vinblastine	6 mg/m ² I. v.	Day 1	
Cisplatin	40 mg/m ² I. v.	Day 1	
CAP			
Cyclophosphamide	400 mg/m ² I. v.	Day 1	Repeat all every 3 weeks
Doxorubicin	40 mg/m ² I. v.	Day 1	
Cisplatin	40 mg/m ² I. v.	Day 1	

جدول رقم ٦ بين الأنظمة العلاجية الخاية على السيسبلاتين لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا

١٢٠ مغ / ٢م أكثر تأثيراً من إعطائه بالجرعة النظامية ٦٠ مغ / ٢م ومن المشاركات غير الحاوية على السيسبلاتين مثل CAMP أو للمشاركة مابين الفلورويوراسيل والفتكرستين مع الميتومايسين FOMI فإن لها نفس التأثير للمشاركات الحاوية على السيسبلاتين وباختصار يمكن القول إنه لا يوجد الآن مشاركة دوائية هاتأثير واضح على معدل الحياة وهذا يتطلب البحث عن أدوية جديدة ومشاركات جديدة ونعود ونؤكد على ضرورة انتقاء المرضى الذين يتوقع أن يستجيبوا للمعالجة وفقاً لعوامل الإنذار المذكورة سابقاً .

المعالجة الكيميائية لسرطان الثدي Chemotherapy of Breast Cancer

لقد بات من المتفق عليه أن سرطان الثدي هو مرض جهازى Systemic disease عند وضع التشخيص كما أنه بات من المؤكد أن إصابة العقد اللمفاوية الإبطية وعدد هذه العقد المصابة من أهم العوامل التي تحدد الإنذار وإعتياداً على ذلك تم إدخال المعالجة الجهازية للمعدة Adjuvant chemotherapy : والتي ساهمت في تحسین معدل الحياة والإقلال من معدل التکس .

المستقبلات الهرمونية Hormonal receptors :

في بداية السبعينات من هذا القرن تم وصف المستقبلات الهرمونية وعلاقتها بالإستجابة للمعالجة الهرمونية وبالإنتذار فلقد لوحظ أنه عندما تكون المستقبلات الإستروجينية إيجابية $ER > 10 \text{ Fmol / mg protein}$ فإن معدل الإستجابة للمعالجة الهرمونية يرتفع من ٢٥٪ في الحالات غير المنتقة إلى ٥٥٪ كما أن معدل الإستجابة يتناسب طرذاً مع كمية مستقبلات الإستروجين . إن وجود المستقبلات البروجيسترونية PR ومستقبلات الإستروجين في خلايا سرطان الثدي يعتبر من عوامل الإنذار الهامة كما يعتبر مشعراً هاماً للإستجابة للمعالجة الهرمونية (عند كون مستقبلات البروجيسترون إيجابية ومستقبلات الإستروجين إيجابية أيضاً فإن معدل الإستجابة للمعالجة الهرمونية يرتفع إلى ٧٨٪ لذلك فإن إيجابية المستقبلات تترافق بمعدل حياة أطول ومعدل نكس أقل .

المعالجة الهرمونية Endocrine therapy :

الإستروجين هو الهرمون الأساسي الذي يحث على نمو الخلية الورمية لسرطان الثدي المعتمدة على الهرمون وإن معظم العلاجات الهرمونية توجه نحو تثبيط أو إلغاء أو التداخل مع نشاط الإستروجين .

المبيضين هما المصدر الأساسي للإستروجين ولكن يمكن أن يتنج من قشر الكظر ومن النسيج الشحمية وحتى من الخلية الورمية لسرطان الثدي .
البرولاكتين هو الهرمون الهام الثاني الذي يلعب دوراً في غزو ووظيفة الثدي حيث يؤدي بالتعاقد مع هرمون النمو إلى تحريض غزو الأفتية اللبنية ولقد تم إكتشاف مستقبلات خاصة للبرولاكتين في الخلية الورمية لسرطان الثدي مع أن دور هذا الهرمون في إحداث سرطان الثدي لا يزال غير واضح .
البروجيسترون ليس له أي تأثير على الثدي الطبيعي ما لم يكن هناك تنبيه متلازم للأستروجين في هذه الحالة يمكن أن يتداخل البروجيسترون مع البرولاكتين ويعرض غزو القصيصات .

المعالجة الهرمونية قد تكون بالضهي الجراحي أو الشعاعي واستئصال الكظر واستئصال النخامة كل هذه الوسائل استعيض عنها بالمركبات الهرمونية (الإستروجين - الأندروجين - البروجيسترون) .
- التاموكسيفين Tamoxifen :

وهو الدواء الهرموني الأول في معالجة للمريضات بعد سن اليأس وخاصة في حال كون المستقبلات الهرمونية إيجابية ، يقوم التاموكسيفين بالارتباط مع المستقبلات الإستروجينية ويشكل مركب يثبط تركيب الإستروجين كما أن التاموكسيفين يتوافق بآثار حاجتية قليلة بالمقارنة مع الدواء القديم (دي إيثيل ستيلبيستروول DES) .
التاموكسيفين مضاد استروجيني غير سترويدي يشبه تركيبه الـ DES ولكن له تأثيراً استروجيني ضعيف وهذا مايفسر لماذا لا يؤدي إلى ترقق العظام Osteoporosis ، التاموكسيفين موقف لنمو الخلايا أكثر من كونه قاتل للخلايا كما أنه يؤدي لتنشيط دورة حياة الخلية ويؤدي لتراكم الخلايا في المرحلة G_1 , G_0 .

الأثار الجانبية للدواء قليلة كالصداع والتهرج الحار Hot flashes كما سحلت بعض الحالات من انخفاض مستوى anti thrombin III ولكن هناك بعض الدراسات التي تشير

إلى إمكانية حدوث سرطان بطانة الرحم عند النساء المعالجات لفترة طويلة بهذا الدواء.

- التاموكسيفين للنساء في سن النشاط التناسلي .

إن معدل الإستجابة للضهي الجراحي عند النساء في سن النشاط التناسلي هو نفس معدل الإستجابة للمعالجة بالتاموكسيفين كما أن الإستجابة السابقة للتاموكسيفين يمكن أن نعتبرها مشعراً جيداً للإستجابة للضهي الجراحي وهذا يعني أن التاموكسيفين يجب أن يستخدم كمعالجة بدائية ويجري الضهي الجراحي فقط عند المستحبات للمعالجة بالتاموكسيفين إلا أن ذلك لم يتم إثباته حتى الآن بواسطة الأبحاث المختلفة ولذلك فإن التاموكسيفين يعتبر الدواء الأول عند النساء في سن النشاط التناسلي وفي سن اليأس إذا كانت المستقبلات الهرمونية إيجابية .

الجرعة : ١٠ مغ مرتين يومياً عند النساء في سن اليأس وعند النساء في سن النشاط التناسلي ولكن بعض الدراسات حرت إعطاء جرعات أعلى من ذلك عند النساء في سن النشاط التناسلي تصل حتى ١٢٠ مغ مرتين يومياً وهي أكثر فعالية في إيقاف الطمث ولكن ليست أكثر تأثيراً على غزو الورم .

البروجيستينات Progestines :

وتعتبر الخط الثاني للمعالجة الهرمونية وعند حصول النكس بعد الإستجابة للمعالجة بالتاموكسيفين ومعدل الإستجابة يتراوح ما بين ١٤ و ٢٢٪ أما إذا كانت المعالجة البدئية بالبروجيستينات ثم أعطي بعد ذلك التاموكسيفين فإن معدل الإستجابة يتراوح ما بين ٢٣,٥٪ الآثار الجانبية قليلة ولكنها أكثر من تلك المشاهدة في التاموكسيفين من هذه الآثار زيادة الوزن .
لر كبات للمستحمة سريراً .

١ - ميجيسترول Megestrol [®] (Megace [®]) جرعته ١٦٠ مغ يومياً .

٢ - ميلروكسي بروجيستيرون Medroxy Progesterone [®] (Depo-Provera [®]) ٥٠٠ مغ

ثلاث مرات أسبوعياً .

• أمينوغلوٲٲٲيميد (AG) : Amino glutethemide

وهو دواء يبطئ تحول الأندروستينديون Androstenedione إلى الاسترون Estrone وبالتالي تثبيٲ إنتاج الاستروجين من الكظر والنسج الشحمية ومن خلايا سرطان الثدي ولذلك فإنه يمكن أن يعيٲ عن استئصال الكظرين والعنامة في معالجة السرطان المتقدم .

يمكن أن يؤدي إلى تخفيف الألم عند المصابات بالنقائل العظمية إلا أنه نظراً لأن آثاره الجانبية أشد من تلك التي ترافق التاموكسيفين والبروجيسترون فإن إستخدامه أقل من تلك الأدوية في المعالجة الهرمونية .

الآثار الجانبية الحادة تحدث بعد ٦ أسابيع وتشمل التعب Lethergy - الطغح الدوائي - انخفاض التوتر الشرياني الانتصابي Orthostatic hypotension الدوار - الرنح Ataxia والحمى ثم بعد ذلك ميل هذه الآثار للتفاقم . يمكن أن يحدث انخفاض البيض والصفائح وحتى نقص الخلايا الشامل Pancytopenia يمكن أن يحدث في ٤٪ من الحالات .

الجرعة النظامية : هي ١٠٠٠ مغ يومياً (٢٥٠ مع كل ٦ ساعات) .

ويعطى الهيدروكورتيزون ٢٠ - ٣٠ مغ عن طريق الفم يومياً صباحاً .

بعض الدراسات تشير إلى أن الجرعة المنخفضة ٥٠٠ مغ يومياً يمكن أن يكون لها نفس تأثير الجرعة السابقة .

• الاستروجينات Estrogens

قبل إكتشاف التاموكسيفين كان الدواء الاستروجيني Di Ethylstilbesterol (DES) هو الدواء الأول للنساء بعد سن اليأس وعند كون السرطان متقدماً وآلية تأثيره غير معروفة جرعة DES هي ٥ مغ ثلاث مرات يومياً .

التحذير شائع الحدوث وخاصة بشكل مبكر ويمكن تجنبه بزيادة الجرعة تدريجياً كأن تبدأ الجرعة بـ ٥ مغ يومياً لمدة ٥ - ٧ أيام ثم ٥ مغ مرتين يومياً لمدة ٥ - ٧ أيام ثم

تعطى الجرعة النظامية بعد ذلك ومن الآثار الأخرى زيادة تصبغ الحلمة والحالة والابط
- احتباس السوائل كما يمكن أن تحدث النزوف النسائية عند النساء بعد سن اليأس في
٤٠ ٪ من الحالات ويتوقف بإيقاف المعالجة عادة .

عند المريضات المستحيات على الاستروجين في البداية ثم حدث بعد ذلك هوقت
متأخر زيادة غو الورم فإنه يمكن أن يؤدي إيقاف المعالجة إلى الإستجابة بمعدل ٣٢ ٪
حيث يتراجع الورم وهذا ما يدعى Estrogen rebound regression ويمكن أن تستمر
الإستجابة لفترة قد تصل حتى ٨ أشهر .
- الاندروجينات androgens :

وهي من أقدم الأدوية الهرمونية إستخداماً في المعالجة الهرمونية وهي تعطي تأثيرها
المضاد للاستروجين بتداخلها مع المستقبلات الثلاثية الاستروجينية والبروجيسترونية
والاندروجينية وآثارها الجانبية مزعجة منها الشعرانية وضمور البظر والصفات
الذكورية الثانوية ولذلك فهي قليلة الإستخدام . أشهر المركبات هو Fluoxymesterone
ويعطى بجرعة ٢٠ - ٣٠ مغ يومياً .

- المركبات المشابهة للهرمون المحرر للهرمون الملوتن LHRH agonists :
لقد لوحظ أن إعطاء المركبات الشبيهة بـ LHRH - Relazing Hormone -
Hormone يؤدي إلى :

- نقص افراز الهرمونات LH و FSH
- نقص افراز البرولاكتين .
- انخفاض مستوى الهرمونات الجنسية في البلازما .
- نقص عمل الهرمونات الجنسية على الأعضاء المتأثرة بها .
- كما لوحظ أنه يؤدي لنقص حجم سرطان الثدي في الفتران .
- ويتم حديثاً دراسة للمركبات الشبيهة بالـ LHRH عند الإنسان من هذه المركبات
Goserelin - Leuprolide و buserelin وكلها توافقت مع إستجابة بمعدل ٤٥ ٪ .

أكثر الآثار الجانبية هي انقطاع الطمث - الصداع واضطرابات النوم .

المعالجة الكيميائية لسرطان الثدي :

في عام ١٩٦٩ أشار العالم ريتشارد كوبر Richard Cooper بتقريره أنه حصل على معدل إستجابة يصل حتى ٨٨٪ بالمشاركة الدوائية CMFVP : (سيكلوفوسفاميد ميثوتركسات + فلورويوراسيل + فنكستين + بريدنيزون) عند المصابات بسرطان الثدي غير المتسحب على المعالجة الهرمونية . ثم توالى بعد ذلك الدراسات السريرية التي تقمى المشاركات الدوائية المختلفة مما أدى إلى تبني المشاركة الكيميائية كمعالجة أساسية للسرطان المتقدم المترافق مع النقائل البعيدة .

المعالجة بدواء وحيد لسرطان الثدي :

يستحب سرطان الثدي لكل المجموعات الدوائية المضادة للسرطان : العوامل المقلونة — مضادات الاستقلاب — مثبطات الانقسام mitotic inhibitors والصادات المضادة للأورام anti tumor anti biotics وعلى الرغم من العسلد الكبير للأدوية الفعالة ضد سرطان الثدي عند إستخدامها بمفردها إلا أنها جميعاً تستخدم في المشاركات المختلفة . ويمكن أن نستعرض بعض الأدوية بشيء من التفصيل :

١ . الانثراسايكلين anthracyclin :

١ - الأدريناميسين Doxorubicin - Adramycin :

ولايزال أكثر الأدوية فعالية في معالجة سرطان الثدي ولكنه يترافق بمجموعة من الآثار الجانبية مثل السمية على العضلة القلبية وتساقط الشعر وهذا ما شجع الباحثين على إيجاد مركبات شبيهة أقل سمية وخاصة على العضلة القلبية .

الجرعة الدوائية ٥٠ - ٧٥ مغ / ٢م حقناً وريدياً كل ٣ أسابيع ويزداد معدل حلوث اعتلال العضلة القلبية Cardiomypathy بشكل كبير إذا ازدادت الجرعة التراكمية عن ٥٥٠ مغ / ٢م وهناك ثلاث وسائل للتغلب أو للاقلال من سمية الدواء على العضلة القلبية وهي :

١ - إعطاء الدواء اسبوعياً لوحظ من خلال الدراسات أن إعطاء الدواء بجرعة أسبوعية ٢٠ مغ / م٢ ويردياً يترافق بسمية أقل على العضلة القلبية من إعطاء الدواء بجرعته النظامية كل ٣ أسابيع .

٢ - إعطاء الدواء بثرريب ويريدي مستمر .

لوحظ في سرطان الثدي المتقدم أن إعطاء الأدريناميسين بثرريب ويريدي مستمر يترافق بانخفاض السمية على العضلة القلبية (دراسة في مركز M . D Anderson) كما لوحظ أنه لا يوجد اختلاف مابين معدل الإستجابة في الحقن الوريدي دفعة واحدة والثرريب الوريدي المستمر .

٣ - دواء الـ Bisphosphonate لوحظ أن له تأثير واقى ضد سمية الأدريناميسين على العضلة القلبية .

ب - الـ Epirubicin

ويشابه الأدريناميسين وله نفس التأثير ولكن أقل سمية على العضلة القلبية كما أن تصفية الكبد أقل من الأدريناميسين أي أنه يمكن إستخدامه في النقائل الكبدية المتقدمة .

ج - الـ Idarubicin

وهو أقل سمية على العضلة القلبية من الأدريناميسين والـ Epirubicin وله ميزة أخرى أنه يمكن أن يعطى عن طريق الفم وهو دواء فعال في معالجة سرطان الثدي ولكن لايزال غير معروف هل له تأثير معادل لتأثير الأدريناميسين في معالجة سرطان الثدي .

٢ - ميتوكسانترون Mitoxantron :

وهو دواء فعال في معالجة سرطان الثدي وكذلك ابيضاض الدم والمفومات السمية على العضلة القلبية غير شائعة وتحدث بنسبة ٣٪ عندما تكون الجرعة التراكمية للدواء ١٧٥ - ٢٥٠ مغ / م٢ ومعدل الإستجابة في سرطان الثدي أقل بـ ١٠٪ من معدل الإستجابة للأدريناميسين الجرعة الأولى ١٠ - ١٤ مغ / م٢ ويريدي كل ٣ أسابيع .

٣ - الفلورويوراسيل Flououracil - 5 :

وهو موجود في معظم المشاركات الدوائية المستخدمة في معالجة الثدي المتقدم .

- الفلورويوراسيل مع اللوكوفورين 5 - Fu + Leucovorin :

ملاحظة أن اللوكوفورين يقوي تأثير الفلورويوراسيل السام للخلايا أعاد الانتباه لهذا الدواء وهناك عدة دراسات حديثة تقيم نتائج إعطاء الفلورويوراسيل 5 - flououracil عند المصابات بسرطان الثدي والمعالجات سابقاً ففي دراسة للعالم Swain التي تم فيها إعطاء ٥٠٠ مغ / ٢م من اللوكوفورين مع الفلورويوراسيل ٣٧٥ مغ / ٢م وريدي يومياً ولمدة ٥ أيام لاحظ أن معدل الإستجابة يصل حتى ٢٤٪ وفي دراسة أخرى للعالم Jabbonry تم فيها إعطاء اللوكوفورين بمعدل ٢٠٠ مغ / ٢م بترتيب وريدي لمدة ٣٠ دقيقة مع الفلورويوراسيل بجرعة ٢٠٠ مغ / ٢م يومياً بترتيب وريدي مستمر لمدة ٥ إلى ١٢ يوم ولاحظ معدل إستجابة يصل حتى ٦٠٪ عند المصابات والمعالجات سابقاً وهذه الدراسة توعدهم بالأمل ولكنها تحتاج للإثبات بدراسات سريرية .

المعالجة الكيميائية بالمشاركة الدوائية Combination Chemotherapy :

هناك عدة عوامل يمكن أن تترافق بإستجابة جيدة للمعالجة الكيميائية مثل الحالة العامة الحسنة - عدد محدود من التوضعات الورمية - الإستجابة السابقة للمعالجة الهرمونية - النقا للانسج الرخوة وبالمقابل هناك عوامل تترافق بإستجابة منخفضة للمعالجة الكيميائية منها - النقا للانسج العظمية أو الكبدية - المعالجة الكيميائية السابقة أو المعالجة الشعاعية السابقة - إنخفاض عدد اللعفاويات في الدم .

مشاركات الخط الأول للمعالجة الكيميائية First line chemotherapy :

الأنظمة العلاجية كخط أول في معالجة سرطان الثدي المتقدم يمكن أن تنقسمها إلى أنظمة كوبر Cooper = العلاجية والأنظمة أو المشاركات الحاسوبية على الأدراماميسين ولكل منها مؤيدوها ومن الصعب تحديد أي منها يمكن اعتباره المعالجة القياسية .

١- المشاركات الدوائية غير الحاقية على الأديناميسين .
وفيما يلي نستعرض الجرعة وطريقة إعطاء هذه المشاركات :

١ - CMFVP :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى اليوم الرابع عشر .

M - ميثوتركسات Methotrexate ٤٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .

F - فلورويوراسيل 5-flourouracil ٥٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .

V - فنكريستين Vincristine ١ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .

P - بريدنيزون Prednisone ٤٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من الأول وحتى الرابع عشر .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٢ - CMF :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى اليوم الرابع عشر .

M - ميثوتركسات Methotrexate ٤٠ مغ / ٢م عن طريق الوريد في اليوم الأول والثامن (عند كبار السن أكبر من ٦٥ سنة يعطى ٣٠ مغ / ٢م) .

F - فلورويوراسيل 5-flourouracil ٦٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .

عند كبار السن أكبر من ٦٥ سنة يعطى ٤٠٠ مغ / ٢م .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ - CMF :

نفس السابق ماعدا السيكلوفوسفاميد يعطى وريدي وبجرعة ٤٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .

٤ - CMFP :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم في اليوم الأول وحتى الرابع عشر .

M - ميثوتركسات Methotrexate ٤٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .
(٣٠ مغ / ٢م ≤ ٦٥ سنة)

F - فلوروروسيل 5-Fu : ٦٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .
(٤٠٠ مغ / ٢م ≤ ٦٥ سنة)

P - بريدنيزون Prednisone ٤٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى ١٤ .
يكرر كل ٢٨ يوماً .

٥ - CFP :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٥٠ مغ / ٢م وريدي يومياً لمدة ٥ أيام .

F - فلوروروسيل 5-Fu ٣٠٠ مغ / ٢م وريدي يومياً لمدة ٥ أيام .

P - بريدنيزون Prednisone ٣٠ مع يومياً لمدة ١٤ يوم ثم ٢٠ مغ / ٢م يومياً لمدة ٧ أيام ثم ١٠ مغ / يومياً .
يكرر كل ٥ أسابيع .

ب - المشاركات الحاقية على الأدريناميسين :

وفيما يلي نستعرض الجرعة وطريقة إعطاء هذه المشاركات :

١ - AC (جامعة الازيونا) (Arizona university) :

A - أدريناميسين Adriamycin ٤٠ مغ / ٢م في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٢٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الثالث وحتى السادس .
يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ - AC (NSABP) National Surgical Adjuvant Breast Project :

- A - أدرياميسين Adriamycin ٤٠ مغ / ٢م في اليوم الأول .
C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / ٢م في اليوم الأول وريدي .
يكور كل ٢١ يوماً .

٣ - CAF (Cancer and Leukemia Group B) :

- C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / ٢م عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الرابع عشر .
A - أدرياميسين Adriamycin ٢٥ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .
F - فلورويوراسيل 5-Fu ٥٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .
تكرر كل ٢٨ يوماً .

٤ - CAF (South eastern cancer study Group) :

- C - سيكلوفوسفاميد ٥٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
A - أدرياميسين ٥٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
F - فلورويوراسيل 5-Fu ٥٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
يكور كل ٣ أسابيع .

٥ - CAF (M . D Anderson cancer centre) :

- F - فلورويوراسيل 5-Fu ٥٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .
A - أدرياميسين ٥٠ مغ / ٢م بترتيب وريدي مستمر لمدة ٤٨ ساعة إلى ٩٦ ساعة .
C - سيكلوفوسفاميد ٥٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول .
يكور كل ٢٨ يوماً .

لقد برهنت التجارب السريرية المختلفة على أن المشاركة CAF هي المفضلة على CMF ولكن لا يوجد أي دليل أو تفاصيل على أنها يجب أن تكون هي المعالجة القياسية .

المشاركات الحاقية على المركبات الشبيهة بالأدرياميسين :

١ - المشاركة CEF (سيكلوفوسفاميد + Epirubicin) ٥٠ مغ / ٢م وريدي + فلورويوراسيل) لها نفس التأثير من حيث معدل الإستجابة ومدة إستمرارها أي أن نتائجها مطابقة لنتائج المشاركة CAF .

٢ - الأيدرايبيسين Idarubicin :

يمكن إعطاء الأيدرايبيسين بجرعة ١٥ مغ / ٢م عن طريق الفم في الأيام ١ - ٢ و ٣ بدلاً عن الأدرياميسين في المشاركة CAF والنتائج هي نفسها ولكن الآثار الجانبية أقل.

المشاركات الحاقية على الميتوكسانترون Metoxantrone combination :

يمكن إعطاء المشاركة CNF (N: Novantrone) وهي عبارة عن :

C - السيكلوفوسفاميد ٥٠٠ مغ / ٢م في اليوم الأول والثامن .

N - نوفانترون Mitoxantrone ١٠ مغ / ٢م وريدي .

F - فلورويوراسيل 5-Fu ٥٠٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم الأول والثامن .

وقد تكون هذه المشاركة أقل تأثيراً من الـ CAF ولكنها أقل سمية .

المشاركات الحاقية على السيسبلاتين Cisplatin combination :

لقد تمت دراسة السيسبلاتين والمشاركات الحاقية عليه في معالجة سرطان الثدي المنتشر

وقد أظهر فعالية جيدة في المعالجة ومن هذه المشاركات نذكر CAP (سيكلوفوسفاميد

+ أدرياميسين + سيسبلاتين) والمشاركة مابين السيسبلاتين وإيتوبوسيد (VP16)

والمشاركة MVAC (ميتوتركسات + فنبلاستين + أدرياميسين + سيسبلاتين) ولكن

هذه المشاركة ليست أكثر فعالية من المشاركة CAF أو المشاركة CMF .

أنظمة الخط الثاني العلاجية Second line chemotherapy :

١ - المشاركة VATH :

V - فنبلاستين Vinblastine ٤,٥ مغ / م^٢ في اليوم الأول .

A - أدرياميسين Adriamycin ٤٥ مغ / م^٢ في اليوم الأول .

T - ثيوتيا Thiotepe ١٢ مغ / م^٢ في اليوم الأول .

H - هالوتستين Holotestin ١٠ مغ ثلاث مرات يومياً عن طريق الفم بشكل مستمر .
يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ - المشاركة DVM :

D - دوكسورييسين Doxorubicin (أدرياميسين) ٥٠ مغ / م^٢ حقن وريدي في
اليوم (١) و (٢٨) .

V - فنكريستين Vincristine ١ مغ / م^٢ في الأيام (١) و (٢٨) .

M - ميتومايسين Mitomycin ١٠ مغ / م^٢ في اليوم (١) .
يكرر كل ٨ أسابيع .

٣ - المشاركة VAM :

V - فنبلاستين Vinblastine ٦ مغ / م^٢ في اليوم (١) و (٢٨) .

A - أدرياميسين Adriamycin ٣٠ مغ / م^٢ في اليوم (١) و (٢٨) .

M - ميتومايسين Mitomycin c ١٠ مغ / م^٢ في اليوم (١) .
يكرر كل ٨ أسابيع .

٤ - المشاركة هابين الفنبلاستين والميتومايسين Vinblastine + Mitomycin :

- أول شوطين : Frist two cycles :

ميتومايسين Mitomycin c ١٠ مغ / م^٢ حقناً وريدي في اليوم (١) و (٢٨) .

فنبلاستين Vinblastine ٥ مغ / م^٢ وريدي في الأيام (١) و (١٤) و (٢٨) و (٤٢) .

الأشواط الباقية :

- ميتومايسين Mitomycin ١٠ مغ / ٢م وريدي في اليوم (١) .
- فنبلاستين vinblastine • ٥ مغ / ٢م وريدي في اليوم (١) و (٢١) .
- تكرر كل ٦ إلى ٨ أسابيع .

المعالجة الكيميائية لسرطانات الجهاز الهضمي Chemotherapy of Gastrointestinal cancers

١ - سرطان المري Esophageal Cancer :

١ - المعالجة الجهازية Systemic therapy :

على الرغم من أن معدل الحدوث incidence : لسرطان المري ضئيل جداً ١٠,٩٠٠ كل سنة إلا أن هناك ٩٨٠٠ حالة وفاة سنوياً بسبب هذا السرطان أي معدل الوفاة ٩٠٪ ومعدل الحياة الكلي لجميع المرضى لا يتجاوز الـ ٥٪ .

المعالجة الأساسية بالجراحة أو بالمعالجة الشعاعية وعادة ماتكون فاشلة بسبب انتشار الورم موضعياً أو بسبب وجود النقائل البعيدة Distant Metastases أما المعالجة الكيميائية فكانت تستعمل في السابق فقط بعد فشل المعالجة الموضعية وعادة مايصعب تقييم نتائج هذه المعالجة لسبب سوء حالة المريض العامة الناجمة عن نقص التغذية وعموماً هناك ١٥ دواء تترافق بمعدل إستجابة يصل حتى الـ ١٥٪ وهذه الأدوية هي الفلورويوراسيل 5-Fu - السيسبلاتين cisplatin - بليومايسين Bleomycin - الفنديزين Vindesine - والميتومايسين Mitomycin .

عند إستخدام هذه الأدوية بالمعالجة بدواء وحيد فإن عدد قليل جداً من الحالات يستجيب بشكل كامل C.R. وتأثيرها بسيط على معدل الحياة ولذلك فإن المشاركة الدوائية هي المعالجة القياسية ومعظم هذه المشاركات تخوي على السيسبلاتين وحتى الآن لا يوجد دراسات سريرية تقارن ما بين المشاركات المختلفة أو ما بين المشاركة والدواء الوحيد إلا أن معدل الإستجابة للمشاركة الدوائية يتراوح ما بين ٤٠ و ٦٠٪ أما في الحالات المتقدمة فإن معدل الإستجابة يتراوح ما بين ٢٠ - ٣٠٪ .

ب - المشاركة ما بين الأساليب العلاجية Multimodality therapy :

إن إعطاء المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي Neo adjuvant chemotherapy لها عدة

محاسن منها :

- قد تكون أكثر فعالية مما لو استخدمت بعد العمل الجراحي .
- قد تقلل من احتمال حدوث المقاومة العفوية Spontaneous drug Resistance للنواء .
- تقلل من حجم الورم البدئي وبالتالي تزيد من إمكانية الاستئصال الجراحي للورم .
- تسمح هذه الطريقة بتقييم نتائج وتأثير المعالجة الكيميائية ويمكن أن نقول بشكل عام أن هناك ٣ طرق للمشاركة مابين المعالجات المختلفة المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي ثم المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية بعد ذلك أو المعالجة الكيميائية ثم بعد ذلك الاستئصال الجراحي أو المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية دون التدخل الجراحي ويمكن أيضاً إعطاء المعالجة الشعاعية قبل العمل الجراحي Preoperative Radiotherapy = ٥٥ غري ؟

٢ - سرطان المعدة Gastric Cancer :

١ - المعالجة الجهازية Systemic therapy :

- هناك سبعة أدوية كيميائية تتمتع بتأثير جيد على سرطان المعدة وهي Fu - 5 - ميتومايسين - الأدرياميسين - السيكلاتين - BCNU - الميثوتركسات واليتوبوسيد (VP16) Etoposide إلا أن فترة الإستجابة قصيرة وليس هناك أي تأثير على معدل الحياة والمشاركات النواتية تتوافق بمعدل إستجابة يتراوح مابين ٣٠ و ٤٥٪ مع معدل حياة مابين ٦ و ٩ أشهر .
- الفلورويوراسيل Fu-5 : هنا النواء المشترك في جميع المشاركات مثل FAM والمشاركة FAP والمشاركة FAME و FAB وجميع هذه المشاركات متقاربة بالتأثير أما المشاركة (EAP VP16 + أدرياميسين + سيكلاتين) فيلاحظ أنها تتوافق بمعدل إستجابة يتراوح مابين ١٠ و ١٥٪ وهي إستجابة مشابهة للمشاركة مابين الفلورويوراسيل و VP16 Leucovorin (ELF) ولكن الأخيرة أقل سمية .

ب - المعالجة المتممة Adjuvant chemotherapy :

حتى هذا الوقت لم يتم التأكد من أن هناك فائدة لهذه المعالجة في أكرم دراسة سريرية تم فيها استخدام الفلورويوراسيل مع methl CCNU كمعالجة متممة تم الحصول على نتيجة واحدة إيجابية ونتيجتين سلبيتين كما فشلت باقي المشاركات على إعطاء نتائج إيجابية .

٣ - سرطان الكبد البدني Hepatic Cancer :

بعض الأدوية أدت إلى إستجابة ونسبة ضئيلة في السرطان غير المستأصل من هذه الأدوية الفلورويوراسيل - النتروسويوريا nitrosourea والأدرياميسين وحتى الآن لا يوجد دواء أو مشاركة يمكن إستبارها المعالجة القياسية .

- المعالجة الكيميائية بالحقن داخل الشريان intra arterial therapy : هناك عدة دراسات سريرية جرت لتقييم إعطاء المعالجة الكيميائية عن طريق الشريان الكبدي Hepatic artery مع أو بدون ربط هذا الشريان وبعض هذه الدراسات أشارت إلى تحسن في معدل الإستجابة وفي معدل الحياة إلا أن ذلك يحتاج لدراسات أخرى .
- بعض الطرق الخاصة .

إن الطبيعة الموضعة لمعظم أورام الكبد دفع بعض الباحثين لايجاد طرق أخرى منها الأضداد الموسومة بالعناصر المشعة مثل anti ferritin ¹²⁵I مع المشاركة بالمعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية الخارجية external Radiotherapy وهذه الطرق لا تزال قيد الدراسة .

٤ - سرطان البنكرياس pancreatic Cancer :

نظراً لصعوبة التشخيص المبكر فإن معظم الحالات تراجع بسرطان متقدم موضعياً أو بسرطان متقل للبعد وبالتالي فإن الجراحة غير قادرة على الشفاء وكذلك المعالجة الشعاعية كما أن معدل الإصابة بهذا السرطان يزداد وكل ذلك يدفع الباحثين لايجاد دواء أو مشاركة فعالة ولسوء الحظ فإن معظم المرضى يراجعون بحالة عامة سيئة

وبسرطان متقدم مما يجعل من الصعب إعطاء المعالجة الكيميائية وتقييم نتائجها. هناك مجموعة من الأدوية الكيميائية الفعالة التي يمكن أن تعطي معدل إستجابة يصل حتى ١٥ ٪ أو أكثر من هذه الأدوية الفلورويوراسيل - ميتومايسين و CCNU وهناك أدوية أقل فعالية هي Streptozotocin - أدرياميسين - السيسبلاتين و methyl CCNU .

وهناك عدة مشاركات مابين هذه الأدوية منها FAM (أدرياميسين + فلورويوراسيل + ميتومايسين - SMF (Streptozotocin + Mitomycin c + 5 Fu) و FAM - S (للمشاركة FAM (Streptozotocin + FAM) FAP - (5 Fu + أدرياميسين + سيسبلاتين) وكل الدراسات تشير إلى أفضلية إستخدام المشاركات عن إستخدام دواء وحيد والمشاركات الحديثة الواعدة هي المشاركة مابين الفلورويوراسيل + السيكلوفوسفاميد + الميثوتركسات + فنكستين : والميتومايسين Mitomycin c حيث توافقت بمعدل إستجابة يصل حتى ٢١ ٪ بينما معدل الإستجابة للـ 5 Fu لوحده ٥٧ ٪ وللمشاركة FAM ١٥ ٪ .

وحتى الآن لا يوجد دواء وحيد أو مشاركة فعالة والتقدم مرهون باكتشاف عناصر دوائية جديدة .

٥ - سرطان المرارة Gall bladder carcinoma :

وهو سرطان نادر والقليل من الحالات ترشح للمعالجة الكيميائية وذلك لكون الغالبية العظمى تشخص بمرحلة متأخرة ولذلك فإن الخبرة في المعالجة الكيميائية محدودة وهناك دراسة تقارن مابين إعطاء 5Fu عن طريق الفم وإعطاء الـ 5Fu عن طريق الفم مع دواء Streptozotocin أو مع methyl CCNU ولوحظ أن إعطاء الـ 5 Fu عن طريق الفم يترافق بمعدل إستجابة ١١ ٪ وعند إعطائه مشاركة مع Streptozotocin ١٢ ٪ .

٦ - سرطان الطرق الصفراوية Bile Duct Cancer :

مذكور في سرطان المرارة ينطبق أيضاً على سرطان الطرق الصفراوية من ناحية

الخبرة في المعالجة الكيميائية ولقد جربت عدة مشاركات منها تلك المستخلصة في سرطان المرارة والمشاركة الأخرى هي FAM التي تتوافق مع معدل إستجابة يصل حتى ٢٥٪ ويتم اختبار إعطاء الفلورويوراسيل والأدرياميسين عن طريق الشريان الكبدي.

٧ - سرطان الأمعاء الدقيقة Small bowel cancer :

وهي نادرة وتشكل ٢٩٠٠ حالة كل سنة وأغلب الأنواع هي السرطانة الغدية Adeno carcinoma - الغرن Sarcoma - اللومفوما والكارسينويد Carcinoid . بالنسبة لمعالجة الغرن واللمفوما والكارسينويد سوف تستعرض في أبحاث قادمة أما المعالجة للسرطانة الغدية فإنها تتم بالإستئصال الجراحي وليس هناك أي معالجة كيميائية فعالة لحالات السرطان المنتشر أو كمعالجة متممة .

٨ - سرطان الكولون والمستقيم Colorectal Cancer :

١. المعالجة الجهازية للحالات المتقدمة advanced disease - systemic therapy :

إن أكثر الأدوية فعالية هو الفلورويوراسيل 5Fu إلا أنه منذ إكتشافه منذ ٢٧ عام وحتى الآن لم يتم الإتفاق على الطريقة المثلى لإعطائه ولاعلى الجرعة المثالية ولكن إعطائه عن طريق الوريد يتوافق بمعدل إستجابة يصل حتى ٢٠٪ .

من الأدوية الأخرى الفعالة نذكر (FUDR) Flourodeoxyuridine - methyl CCNU - Mitomycin C و CCNU .

وجميعها لمانفس معدل إستجابة الفلورويوراسيل ولكن سميتها أكثر . إن مشاركة الفلورويوراسيل مع methyl CCNU والفنكركستين .

المشاركة MOF : وهي مشاركة قلبية كانت توعد بالأمل إلا أنها لم تنجح في الدراسات التالية وكذلك للمشاركة Strep - MOF وهي للمشاركة ماينين الأدوية المذكورة سابقاً مع دواء الـ Streptozotocin .

إن المشاركة ماينين 5 - Fu و Leucovorin جلدت الأمل وتوعد بنتائج جيدة ويعتقد أن إعطاء الـ Leucovorin : قبل إعطاء الـ 5 - Fu يقوي تأثير الدواء المثبط

لتكوين الـ DNA وعدة دراسات سريرية أثبتت على أن هذه المشاركة أفضل من إعطاء الـ 5-Fu لوحده من حيث معدل الاستجابة والتأثير على معدل الحياة ومن أهم اختلاطات هذه المعالجة هي الإسهال الشديد الذي قد يؤدي للتجفاف وبالتالي للوفاة. المشاركات ما بين 5-Fu والـ interferon-a-2 ترافقت بمعدل إستجابة جزئية عالي ٧٦٪ عند المرضى غير المعالجين سابقاً وأهم الاختلاطات هي زيادة التهاب الأغشية المخاطية وتثبيط نقي العظم وهذه المشاركة تحتاج لمزيد من الدراسات للتقييم .

ب - المعالجة الناحية للحالات المتقدمة Regional therapy for Advanced disease :

إن إعطاء المعالجة الكيميائية عن طريق الحقن بالشريان الكبدي هي أسلوب جديد لمعالجة النقائل الكبدية وتسمح هذه الطريقة بتعريض الخلية الورمية لتركيز دوائي عالي ولفترة طويلة وهناك عدة دراسات حديثة تقيم وتقارن ما بين هذه الطريقة والمعالجة الجهازية ولوحظ أن معدل الإستجابة أعلى في الطريقة موضعية ولكن لا يوجد تأثير على معدل الحياة .

ج - المعالجة الكيميائية المتممة Adjuvant chemotherapy :

٧٥٪ من الحالات في سرطان الكولون والمستقيم يتم التداخل الجراحي عليها بقصد الإستئصال التام ولكن ٢/١ هذه الحالات تتوفي بسبب النقائل البعيدة Distant Metastases وهذا كان أحد الأسباب الهامة لايجاد المعالجة المتممة علها تؤثر على معدل الحياة .

المعالجة المتممة السابقة كانت تركز على المرحلة B2 و C (Duke's classification) وقارنت التجارب السريرية ما بين الجراحة لوحدها والجراحة مع إعطاء الفلورويوراسيل 5-Fu وكل النتائج أشارت إلى أن تأثير هذه المعالجة المتممة غير كافٍ كما أخرجت المشاركة ما بين 5-Fu و methyl CCNU والفنكريستين MOF كمعالجة متممة ولم تكن النتائج مرضية أيضاً. في عام ١٩٧٨ إستخدمت المشاركة ما بين الـ

5 - Fu ودواء الـ Levamisole . وقد أثبتت هذه المشاركة فعالية في الإقلال من معدل النكس ومن معدل الوفيات . بالنسبة لسرطان المستقيم فإن المشكلة هي بالنكس للمرضي Local Recurrence ولذلك فإن كل الباحثين أجمعوا على ضرورة إعطاء المعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية المتتمة للمراحل الثانية والثالثة ST II . ST III (Duke's C - B₂ - B₃) وهناك عدة دراسات قارنت ما بين إعطاء المعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي للمراحل الثانية والثالثة وما بين إعطاء المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية بالمشاركة ما بين 5 - Fu و methyl CCNU . وقد أظهرت هذه الدراسات على أن المعالجة الشعاعية والكيميائية هي أفضل من المعالجة الشعاعية لوحدها حيث انقصت المشاركة من معدل النكس ومن معدل حدوث النقائل البعيدة وحديثاً استبعد methyl CCNU وأصبحت المعالجة القياسية المتتمة هي الفلورويوراسيل 5 - Fluorouracil .

٩ - سرطان الشرج anal carcinoma :

السرطانة الشائكة الخلايا Squamous cell carcinoma للشرج تشكل ١ - ٤٪ من سرطانات الجهاز الهضمي والجراحة لازتزال هي للمعالجة الأساسية ولكن عدة دراسات جرحت إعطاء المعالجة الكيميائية والشعاعية في الحالات المبكرة ومن هذه المشاركات المشاركة ما بين الفلورويوراسيل والميتومايسين وهي الأكثر شيوعاً وفعالية .

المعالجة الكيميائية لأورام الغدد الصم Chemotherapy of Endocrine tumors

١ - أورام الكظر Adrenal gland tumors :

إن المعالجة الكيميائية لأورام الغدة الكظرية يحددها منشأ السرطان هل هو من القشرة أم من اللب Medulla .

بالنسبة لأورام قشر الكظر Cortical tumor فإن المعدل الوسطي للحياة هو ٣ أشهر وقد تكون هذه الأورام مفرزة للهرمونات وفي هذه الحالة يكون الإنذار أفضل .

ومنذ عام ١٩٤٧ حيث لوحظ أن دواء الـ Mitotane (O, RDDD) يؤدي إلى حدوث التيموت Necrosis في الغدة الكظرية وهو الدواء الأكثر إستخداماً في أورام الكظر ويمكن مشاركته مع الـ 5 - Fu في السرطانات المنتقلة للثة والكبد .

جرعة الدواء تتراوح ما بين ٨ - ١٠ غ / يومياً وتترافق هذه الجرعة بالاختلاطات المعوية والعصبية المزعجة هناك بعض الأدوية التي حُرِّبَت في معالجة أورام قشر الكظر ولكن بفعالية قليلة من هذه الأدوية العناصر المقلونة الأدريناميسين - والفلورويوراسيل أما الدواء الذي يتم حالياً دراسته بشكل مفصل فهو السيسبلاتين Cisplatin حيث لوحظ من الدراسات المختلفة أن معدل الإستجابة يصل لـ ٣٥٪ ويتم حالياً دراسة تأثير للمشاركة ما بين السيسبلاتين و Mitotane .

ويمكن إستخدام الأدوية الهرمونية المثبطة لتكوين الستيرويدات مثل Amino glutethemide وهو دواء يستخدم في سرطان الثدي أكثر منه في سرطان قشر الكظر ومن الأدوية الأخرى دواء الـ ketoconazol الذي يبطئ تشكّل Ergosterol له تأثير مثبط لنمو الخلايا .

الأورام التي تنشأ من لب الكظر نادرة جداً وتشكل جزء من متلازمة أورام الغدد الصم المتعددة Multiple Endocrine neoplasia syndrome والورم الوحيد الذي عولج

جهازياً Malignant pheochromocytoma حيث إستخدمت المشاركة مابين السيكلوفوسفاميد + فنكرستين و Dtic ولوحظ أن انخفاض مستوى الكاتيكول أمين في الدم وتراجع الورم في ٥٣٪ من الحالات .

ب - سرطان الدرق Thyroid Cancer :

إن معظم سرطانات الدرق تعالج جراحياً وبالعلاج المثبطة للهرمون الحاث للدرق وفي بعض الحالات باليود المشع ¹³¹I .

الأورام التي تنشأ من الدرق تبدي تباين في سيرها الطبيعي Natural History فهي بطيئة النمو في السرطانات المميزة differentiated carcinoma (مثل الحليمي - الجريبي) أما السرطانة اللبية Medullary carcinoma التي تفرز الكالسيوتونين فهي تكون أسرع نمواً أما السرطانات اللامصنعة anaplastic فهي سرطانات قاتلة وسريعة النمو جداً ومميل للاحتياج للموضعي وللاتنقال للبعد .

هناك مركبين يستخدمان في المعالجة منذ عقدين ماضيين الأدريناميسين Adriamycin والبليوميسين Bleomycin ثم بعد ذلك تم دراسة تأثير الأدريناميسين عند إستخدامه بمفرده وعند إستخدامه مع المشاركات المختلفة من هذه المشاركة AP (أدريناميسين + سيسبلاتين) - ABV (أدريناميسين + بليوميسين + فنكرستين) والمشاركة ABVM ويمكن أن نقول بأن معدل الإستجابة الكلبي لهذه المشاركات لا يتجاوز الـ ٢٨٪ .

ج - سرطانات البنكرياس المفرزة للهرمونات Pancreatic Endocrine cancers :

ومنها Gastrinomas (المرافقة مع متلازمة زولنجر - ايلسون Zollinger - Ellison . - أورام خلايا الجزر Islet cell tumors) الأورام التي تنشأ من خلايا ألفا تدعى Glucagonomas والتي تنشأ من خلايا B تدعى insulinomas ومن أورام الجزر مايفرز مادة تثبط السوماتوستاتين somatostatinoma وبعض الأورام تكون غير مفرزة وتسمى أورام خلايا الجزر غير الوظيفية non Function Islet cell Tumors كل هذه الأورام نادرة

جداً ولذلك فإن تقييم المعالجة الكيميائية سوف يكون في دراسات سريرية تجمع كل هذه الأورام وذلك لقلّة الحالات .

في دراسة سريرية من هذه الدراسات تم مقارنة إعطاء الـ Streptozotocin بمفرده وإعطائه مشاركة مع الفلورويوراسيل 5 - Fu . ولوحظ أن معدل الإستجابة للدواء الوحيد ٦٣٪ ومن المركبات التي لها فعالية في معالجة هذه الأورام الـ Dtic .

٥ - الكارسينويد الخبيث Malignant Carcinoid :

وهي أورام نادرة جداً يمكن أن تصيب أي مكان من الجسم ولكنها عادة ماتصيب الرئة والجهاز الهضمي والتضخعات الأخرى غير الشائعة هي الخنثرة - المبيض - الرحم - عنق الرحم والنصف وفي هذه الحالة يصيب التيموس ويميل إلى إقتران هرمونات قشر الكظر Adreno cortico tropic ويمكن أن تشاهد في حالات نادرة جداً عند الأطفال .

تشبه خلايا الكارسينويد بالشكل والوظيفة - خلايا سرطان الرئة صغير الخلايا وقد يلتبس التشخيص مجهرياً ماينهما ويشير بعض الباحثين إلى أن المجموعة القليلة من المرضى للمصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا والذين عاشوا لفترة طويلة قد تكون هذه المجموعة مصابة بالكارسينويد .

تفرز هذه الأورام مجموعة واسعة من المركبات الحيوية النشطة مثل الكينين Kinins (المسببة للتوهج Flushing) - هيستامين - بروستاغلاندين والسيروتونين وهو أهمها . في حال وجود نقاتل كبدية من الكارسينويد للتوضع في الأمعاء فإن كمية السيروتونين المفرزة تكون عالية وهذا يسبب الإسهال - تليف الرئتين - قصور قلب لكن وارتفاع 5-HIAA - 5-Hydroxy indol acetic acid في البول .

إن المعالجة الجهازية الناجحة أو التعديل العام يمكن أن يؤدي إلى هبوط توتر شرياني شديد ولتوت أحياناً وهذا مايدعى Carcinoid Crisis وإن وجود السوماتوستاتين يمكن أن يكون له تأثير واقى لمرضى الكارسينويد عند إجراء الجراحة والتعديل ويمكن

للسوماتوستاتين Somatostatin أن يسيطر على الأعراض عند نسبة كبيرة من مرضى الكارسينويد مثل التوهج أو الإسهال وإقلال مستوى 5HIAA في البول .

في العقدين الماضيين كان هناك توجه نحو اجراء استئصال للنقائل الكبدية (حتى ولو كانت متعددة) أو ربط الشريان الكبدي أو المعالجة الكيميائية عن طريق الشريان الكبدي وكلها ترافقت بنسبة عالية من التحسن وذلك بمراجعة الأعراض للزعة وتراجع في حجم النقائل الكبدية ومن المركبات المستخدمة في معالجة الكارسينويد أثبت التاموكسيفين وفي عدة دراسات سريرية قدرته على السيطرة على الأعراض السريرية وحتى تراجع النقائل الكبدية في بعض الحالات ثم في دراسات تالية فشل في تحقيق هذه النتائج حتى بجرعة ٣٠ مغ / يوماً .

الانتروفرون يمكن أن يؤدي لتراجع الأعراض السريرية في ٦٧٪ من الحالات وعلى الرغم من هذه الإستجابة للانتروفرون والتاموكسيفين لايمكن إعتبارهما من الأدوية الأساسية ويبقى دواء Streptozotocin : هو أكثر الأدوية إستخداماً في معالجة الكارسينويد سواء بمفرده أو بالاشتراكات المختلفة ومن الأدوية الأخرى التي جربت في معالجة الكارسينويد وأثبتت فعالية الأكتينومايسين والـ DTIC ويمكن أن نقول بشكل عام أن معدل الإستجابة للمعالجة الكيميائية تتراوح ما بين ٢٠ و ٣٠٪ من الحالات ويجب أن نذكر هنا أن نسبة جيدة من المرضى المعالجين بالسوماتوستاتين تراجعت لديهم الأعراض السريرية ويمكن لهذا الدواء أن ينقذ حياة المريض من انخفاض التوتر الشرياني .

المعالجة الكيميائية لسرطانات الجهاز البولي والتناسلي

Chemotherapy of Genitourinary Cancers

١ - سرطان البروستات Prostate Cancer :

وهو أشيع السرطانات عند الرجال والسبب الثاني للوفيات الناجمة عن السرطان لديهم (١ من كل ١٢ رجل يصاب بسرطان البروستات) .
أسباب سرطان البروستات لا تزال غير معروفة إلا إنه لوحظ أن هناك عوامل عرقية ووراثية حيث يلاحظ أنه أكثر شيوعاً عند الرجال الأفريقيين والأمريكيين وأقل شيوعاً عند الشرقيين كما أشارت بعض الدراسات أن زيادة تناول الدهون قد تزيد من معدل الإصابة .

يشكل سرطان البروستات الموضع localized ٣٠٪ إلى ٦٠٪ من الحالات المشخصة حديثاً وهناك جلال كبير حول أسلوب معالجة هذه الحالات المبكرة وذلك لطول السمر الطبيعي (حوالي ٨ سنوات وسطياً ولكن المرض في هذه الحالة غير عرضي ومن أهم الوسائل التشخيصية نذكر :

١ - لمس الشرجي Digital rectal examination .

٢ - الأمواج فوق الصوتية عبر الشرج .

٣ - الخزعة بواسطة الإبرة للوجهة بالأمواج فوق الصوتية .

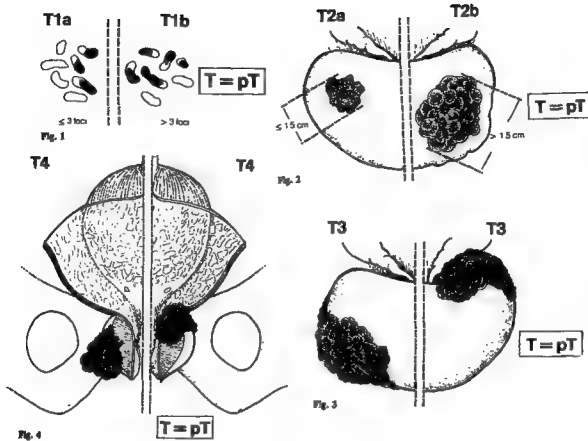
٤ - الواسمة الأورمية Prostate Specific Antigen P . S . A .

٥ - الفوسفاتاز الحامضية الخاصة بالبروستات Prostatic acid phosphatase .

٦ - ومضان العظام Bone scan صورة صلب بالوضعين والوسائل الشعاعية الأخرى، مثل

I . V . P .

إذا كان الورم من المرحلة T1a أو A1 وهي المرحلة التي تكشف صلبة عند استئصال ،



شكل رقم ١٨ يبين تصنيف سرطان البروستات وفق نظام الـ T . N . M

البروستات عن طريق الإحليل وعند الفحص المجهرى يلاحظ وجود بؤر من السرطانة الغدية Well - differentiate Adeno carcinom (جيدة التمايز) أقل من ٥٪ من نسيج الغدة) ويجب أن تكون الغوسفاتاز الحامضية ضمن الحدود الطبيعية وفي هذه الحالة فإن الوفاة الناجمة عن السرطان لا تتجاوز الـ ٢٪ ولذلك فإن للعلاج في هذه الحالة تكون بالجراحة أو بتكرار الاستئصال عبر الإحليل TURP في هذه الحالة لا يستطب إجراء ومضات العظام ولوحظ أن أكثر من ١٦٪ من المصابين بهذه المرحلة يعيشون

لأكثر من ٨ سنوات بعد وضع التشخيص ومن المهم جداً متابعة المرضى لفترة طويلة من الزمن .

- المرحلة T1b أو A2 وتكون الغدة في هذه الحالة طبيعية باجلاس ولكن بالفحص البصري يلاحظ وجود بؤر مجهرية من السرطان الغدية متوسطة أو سيئة التمايز (أكثر من ٥٪ من نسيج الغدة) والفوسفاتاز الحامضية يجب أن تكون طبيعية في هذه الحالة تكون الفترة الوسطية لتطور الورم (زيادة غمده) هي ٤ - ٥ سنوات ومعدل الوفاة الناجمة عن السرطان ٥٠٪ عند المرضى غير المعالجين . المعالجة تكون إما بالاستئصال الجذري للبروستات أو المعالجة الشعاعية الجذرية Radical Radiotherapy .

- المرحلة T2a أو B1 حيث تجس في هذه الحالة عقيدة في أحد الفصوص والتشخيص يوضع إما بالخزعة بواسطة الإبرة F.N.b وخاصة الموجهة بالأشعة فوق الصوتية وتكون الفوسفاتاز الحامضية طبيعية في هذه الحالة أيضاً وللمعالجة تكون بالاستئصال الجراحي الجذري إذا كان وضع المريض يسمح بذلك وهي المعالجة الأساسية ومعدل الحياة لـ ١٠ سنوات يصل لـ ٥٠ - ٦٠٪ أما للمعالجة الشعاعية تغطي في حال وجود مضاد إستطباب للتخدير ولها نفس نتائج المعالجة الجراحية من حيث معدل الحياة .

- المرحلة B2 (T2b) وتكون بوجود عقد تصيب كلا الفصوص ولكنها لاتلغى النلم الجانبي Lateral sulcus والفوسفاتاز الحامضية في اللصل طبيعية وهناك جلد كبير حول تفريق المرحلة B1 و B2 تشريحياً مرضياً . يعتبر حجم الورم مشعراً جيداً للإنذار إذ يسوء الإنذار إذا كان حجم الورم أكبر من ٤ سم^٣ بالنسبة لهذه المرحلة فإن المعالجة الجراحية والمعالجة الشعاعية هما نفس النتائج والاختيار مابين الإسلوين متعلق بعوامل خاصة بالمريض والطبيب المعالج .

- للمراحل T3a - T3b - T4 أو المرحلة C : يكون الورم شاملاً للفصين أو يصيب جدار الحوض أو يحتاج الحويصل للنوي Seminal vesical أو إصابة المثانة والمستقيم مع ارتفاع الفوسفاتاز الحامضية للمعالجة هذه المراحل تكون بالمعالجة الشعاعية الجذرية مع المعالجة

الهرمونية الباكرا وبتوفر حزمة التروونات حديثاً تحسنت نتائج المعالجة الشعاعية ولكن لسوء الحظ الاختلاطات الشعاعية للمعالجة بالتروونات شديدة وخاصة تلك التي تحدث في المثانة والأمعاء .

- في حال وجود إصابة عقدية (المرحلة D1) يكون الإنسان سيء و ٨٥٪ إلى ٩٠٪ من المرضى سوف يصابون بالنقائل البعيدة خلال الـ ١٠ سنوات ولايزال السؤال قائماً هل تعطى للمعالجة الهرمونية قبل ظهور النقائل ؟ أم تؤجل إلى وقت ظهورها ؟ وقد يستفيد المرضى من استئصال الخصيتين .
المعالجة الهرمونية :

إن معالجة سرطان البروستات المتقدم موضعياً أو الحالات المترافقة مع النقائل البعيدة تكون باستئصال الخصيتين وتحسن الأعراض لدى معظم المرضى وقد يتحسن معدل الحياة عند بعضهم ثم بعد ذلك يعطى دواء (DES) Diethylstilbesterol وبجرعة ١ مغ يومياً لتخفيف الآثار الجانبية الوعائية والقلبية لهذا الدواء ويفضل معظم الأطباء استئصال الخصيتين على استخدام هذا الدواء وذلك لأن استئصال الخصيتين لايرافق مع التثدي والاختلاطات القلبية وينقص التسترون للحد الأعظمي أما الحسنة الوحيدة لدواء DES هي تجنب العمل الجراحي .

يمكن استخدام مضاد الأندروجين Flutamide وهو دواء حديث وآثاره الجانبية قليلة .
في عام ١٩٧٠ تم تركيب الأدوية الشبيهة بالهرمون المحرر للهرمون الملوتن LHRH agonists مثل دواء Leuprolide واستعملت هذه الأدوية في معالجة سرطان البروستات وتتمتع بنفس تأثير دواء DES ولكن آثارها الجانبية أقل والسبب الوحيد هي طريقة إعطاء الدواء بالحقن تحت الجلد يومياً ولذلك تم تطوير مركبات حديثة مديدة التأثير Long acting LHRH agonists مثل ^٣ zoladex وتعطى شهرياً .
يمكن استخدام الواسمة الورمية PSA في معايرة فعالية المعالجة الهرمونية لأن قيمة هذه الواسمة تتناسب مع حجم الورم في البروستات .

دور المعالجة الكيميائية في سرطان البروستات :

لايزال دور المعالجة الكيميائية في تدبير سرطان البروستات غير واضح وذلك

لأسباب التالية :

- ١ - صعوبات في أسلوب المعالجة .
 - ٢ - كبر سن المرضى وبالتالي نقص تحملهم للمعالجة الكيميائية .
 - ٣ - تنوع السبر الطبيعي لهذا الورم .
 - ٤ - فشل معظم الدراسات السريرية في إثبات أي تحسن ناجم عن المعالجة الكيميائية بدواء وحيد مثل الأديرياميسين Adriamycin – سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide – فلورويوراسيل 5-fluorouracil والميسيبلاتين Cisplatin .
- أو بالمشاركات الدوائية المختلفة
- لذلك فإن معظم الأطباء يفضلون إستخدام المعالجة الهرمونية مشاركة مع المعالجة الشعاعية (الملقطة أو الجذرية) .

٢ - سرطان الخصية Testicular Cancer :

من أشيع السرطانات التي تصيب الشبان ما بين الـ ١٥ و ٤٣ سنة يصيب العرق الأبيض (الفوقاز خاصة) أكثر من الأفارقة . ويمكن أن تكون بعض التشوهات الخلقية من العوامل المؤهبة مثل الخصية المهاجرة Cryptorchinism وتوافق زيادة بمعدل الإصابة ٥ - ١٠ مرات أكثر من الشخص العادي كما لوحظ زيادة في معدل الإصابة بسرطان الخصية عند المصابين بالفتق الإربي الخلقي Congenital Inguinal Hernia وعند المصابين بالشوك المشقوق Spina Bifida ويزداد معدل الإستجابة في حال وجود قصة عائلية .

- التشريح المرضي :

١٣٪ من الحالات من أورام الحبل الجنسي Sex - cord - stromal tumors أو اللمفوما Lymphoma .

- الغالبية العظمى تكون من نوع الخلايا المولدة Germ cell tumors ويشكل الورم المنوي seminoma ٥٠ - ٦٠٪ منها .

- السرطانة الجنينية Embryonal carcinoma تشكل ٢٠ - ٣٠٪

- المسخوم teratoma ١٠ - ٢٠٪

- السرطانة المشيمية chorio carcinoma تشكل ٥٪

- الواسمات الورمية tumor Markers

BHCG (Human chorionic Gonado tropin - B) وألفا فيتوبروتين AFP من أهم الواسمات الورمية في تشخيص ومتابعة العلاج بالنسبة لأورام الخصية .

١٠ - ١٥٪ من حالات الورم المنوي يمكن أن تتوافق بارتفاع ملحوظ في هاتين الواسمتين ولكن الورم المنوي النقي Pure لا يمكن إنتاج AFP

- السرطانة المشيمية تفرز الواسمة BHCG بشكل كبير بينما يفرز ورم الكيس المحي Yolk sac tumor الواسمة AFP وتفرز السرطانة الجنينية الإثنين معاً .

من الواسمات الأخرى نذكر Lactate Dehydro Genase LDH وتفرز من الأورام المنوية وغير المنوية ورغم أنها غير نوعية إلا أن لها قيمة تشخيصية هامة في حالة النكس كما أن ارتفاعها لا يشير بالضرورة لوجود نقائل كبدية ولكنها تشير لدرجة نمو وإمتداد الورم .

التصنيف Staging :

وسوف نستعرض التصنيف السريري الأكثر شيوعاً :

- المرحلة الأولى SI : الورم محدود في الخصية .
- المرحلة الثانية SII : الورم يمتد للعقد اللمفاوية الناحية .
- المرحلة الثالثة SIII : الورم ينتقل للبعد Distant Metastases .
- معالجة الورم المنوي treatment of seminoma :

المعالجة الشعاعية للعقد اللمفاوية خلف المريتوان Retro peritoneal lymph nodes في المرحلة الأولى SI تتوافق بمعدل حياة لـ ٥ سنوات يصل حتى ٩٨٪ والمساحة المستخدمة تشبه عصاة الهوكي Hockey stick Field الحلد العلوي للمساحة هو الحجاب الحاجز (الفقرة الظهرية الحادية عشر T11) والحلد السفلي عند الندبة للغبنة والحدود الجانبية هي سرتي الكليتين ويتم حماية الخصية الأخرى ولكن رغم ذلك فإنها تتعرض إلى ١٪ من الجرعة المستخدمة في حال إصابة الصفن فإن المساحة العلاجية تشمل نصف الصفن في جهة الإصابة وسوف نستعرض فيمايلي تصنيف الورم المنوي وفقاً للنظام المتبع في مشفى Royal Marsden .

- المرحلة الأولى SI : الورم محدود في الخصية .
- المرحلة الثانية SII : A - كتلة خلف المريتوان قطرها أقل من ٢ سم - أو إيجابية تصوير الأوعية اللمفاوية Lymph angia garaphy .
- B - كتلة خلف المريتوان بقطر ما بين ٢ و ٤,٩ سم .
- C - كتلة خلف المريتوان بقطر ما بين ٥ و ٩,٩ سم .

D - كتلة خلف البريتوان بقطر أكبر من ١٠ سم .

- المرحلة الثالثة SIII : إصابة العقد اللمفاوية فوق الحجاب .

- المرحلة الرابعة SIV : إنتشار خارج العقد اللمفاوية .

في المرحلة الثانية ينخفض معدل الحياة لـ ٥ سنوات إلى ٧٩٪ لذلك فإن المعالجة تكون كما في المرحلة الأولى ولكن يشجع للنصف بشكل وقائي المعالجة للمرحلة الثالثة والرابعة هي نفسها معالجة الأورام غير المنوية في نفس المرحلة .

- معالجة المرحلة الأولى من الأورام غير المنوية SII non seminoma :

العلاج التقليدي لهذه المرحلة هو الإستئصال مع تجريف العقد اللمفاوية خلف البريتوان وتسمح هذه المعالجة بتحديد الحالات المرافقة مع النقائل الجهرية أو الصغيرة للعقد التي لا ترى بواسطة التصوير الطبقي المرمج CT أو بتصوير الأوعية اللمفاوية وتسمح أيضاً بتعقيم منطقة خلف البريتوان إلا أنها توافق ببعض الاعتلاطات مثل شلل الأمعاء - الإبتاتان - القذف الخلفي Retrograde ejaculation وهذا مايجعل الطبيب والمريض يمحشان عن طرائق بديلة للمعالجة وأحد أتمج هذه الطرق هي تجريف العقد خلف البريتوان مع الحفاظ على الأعصاب Nerve Sparing Retroperitoneal Lymph Nodes dissection وهي تمنع حدوث القذف الخلفي أو الراجع .

- قد يلجأ بعض المراكز إلى تشميع العقد اللمفاوية خلف البريتوان وإعطاء ٤٠ - ٥٠ غري ولكن الدراسات السريرية لم تثبت أي تبدل في معدل الحياة عند إعطاء المعالجة الشعاعية وفي حال عدم إعطائها ولذلك فإن بعض المراكز يكتفي بالمراقبة الدقيقة بإجراء التصوير الطبقي المرمج C. Tscan للبطن والحوض كل شهرين ومعايرة الواسحات الورمية وإجراء الفحص السريري كل شهرين أيضاً .

- المعالجة الكيميائية للمتممة Adjuvant في هذه المرحلة قد تقلل من معدل النكس في العقد اللمفاوية وقد تقلل أيضاً من حدوث النقائل البعيدة وهي طريقة بدأت تجلب الأنظار في الآونة الأخيرة على الرغم من أنها يمكن أن تؤدي لمعالجة زائدة عند ٧٥ -

٨٠٪ من المرضى ويمكن القول أن وجود الغزو الورمي للأوعية الدموية Vascular Invasion ونسبة السرطان الجينية في الورم البدئي هي أكثر العوامل المؤهبة لحصول النكس وبالتالي يمكن تطبيق المعالجة المتممة في هذه الحالة وامتصاص نقول أن معالجة المرحلة الأولى تكون إما بالاستئصال وتجريف العقد اللمفاوية خلف الريحوتان مع الحفاظ على الأعصاب أو بالاستئصال مع المراقبة الدقيقة و ٧٥٪ من المرضى يختارون الطريقة الأولى لأنها أكثر دقة .

علاج المرحلة الثانية STII من الأورام غير المنوية non Seminoma STII :

عند كون الإصابة العقدية بجزيرة STII A فإن معدل النكس يصل حتى ٤٠٪ وفي حالة الإصابة العيانية للعقد ولكن بقطر أقل من ٥ سم STII B ومعدل النكس ٥٠٪ وفي المرحلة STII C يصل معدل النكس حتى ٦٠٪ لذلك فإن دور المعالجة الكيميائية المتممة أساسي حيث ينقص معدل النكس للصفر ومعظم الباحثين يفضلون إعطاء ٣ - ٤ أشواط من المشاركات الحاوية على السيسبلاتين وبدخر تجريف العقد اللمفاوية خلف الريحوتان للحالات التي يستمر فيها وجود الورم بعد المعالجة الكيميائية .

- علاج المرحلة الثالثة للأورام غير المنوية STIII non seminoma :

يمكن لسرطان الخصية المنتشر أن يشفى بالمعالجة الكيميائية باستخدام المشاركات المختلفة مثل PVB سيسبلاتين بجرعة ٢٠ مغ / ٢م / يومياً × ٥ أيام ، فنبلاستين Vinblastine بجرعة ٠,١٥ مغ / كغ في اليوم الأول والثاني والبليوميسين Bleomycin بجرعة ٣٠ مغ / ٢م في اليوم ٢ و ٩ و ١٦ وتكرر هذه المشاركة كل ٣ أسابيع وهي من المشاركات الفعالة جداً .

ومن الأنظمة العلاجية الأخرى ١ - VAB (فنبلاستين + اكينومايسين - د + بليومايسين) وفي حال إضافة السيسبلاتين ٢ - VAB و ٣ - VAB و ٤ - VAB و بجرعة ١٢٠ مغ / ٢م كل ٣ - ٤ أسابيع يرتفع معدل الشفاء من ١٥٪ إلى ٥٠٪ .

ومن الأدوية الفعالة الأخرى دواء Etoposide (VP16) إذ يتمتع بتأثير تعاضدي Synergistic مع السيسبلاطين ومن المشاركات الخاوية على الدوائين للمشاركة PEB سيسبلاطين ٢٠ مغ/ ٢م يومياً × ٥ أيام (١٢٠ مغ/ ٢م كل ٣ أسابيع) + Etoposide ١٠٠ مغ/ ٢م يومياً × ٥ أيام + بليومايسين ٣٠ مغ/ ٢م في الأيام ٢ و ٩ و ١٦ .
ومن الأدوية الحديثة والفعالة في معالجة سرطان الخصية دواء ifosfamide ويستعمل بشكل أساسي بعد فشل للمعالجات الأخرى ويتم حديثاً للمقارنة مابين تأثير المشاركة PEB والمشاركة PEI (سيسبلاطين + Etoposide + ifosfamide) لمعرفة هل فعالية الأخير أكثر من فعالية البليومايسين في معالجة الحالات المتقدمة .

يمكن أن نمنف المرضى إلى مجموعة ذات الخطر العالي High Risk أو إلى المجموعة ذات الخطر المنخفض Low Risk اعتماداً على مستوى LDH و BHCG في المصل وعلى حجم النقائل (خاصة الرئوية) .

أكثر الآثار الجانبية للمعالجة الكيميائية هي الأذية الكلوية (فشل كلوي - ارتفاع التوتر الشرياني) - نقصان المغنيزيوم المزمن وهو اختلاط نادر الحدوث - العقم وهذا بالنسبة للمشاركات الخاوية على السيسبلاطين Cisplatin في المشاركات الخاوية على البليومايسين Bleomycin ٤٠ ٪ من المرضى يمكن أن يعانون من ظاهرة رينود Reynaud's phenomenon بالنسبة للعقم معظم المرضى يمتثلون للشفاء منه خلال ٢ - ٤ سنوات من إنتهاء المعالجة الكيميائية .

٣ - سرطان الكلية Renal Carcinoma :

أشيع الأنواع النسيجية التي تصيب الكلية هو clear cell carcinoma أما التي تصيب حويضة الكلية فأشيعها سرطانة الخلية الإنتقالية Transitional cell carcinoma .

- التصنيف Staging :

وسوف نستعرض نظام روبسون Robson staging system :

- المرحلة الأولى SI : الورم محدود في الكلية .

- المرحلة الثانية SII : الورم يمتد للنسيج الشحمي حول الكلية Perirenal Fat ولكنه يبقى محدوداً ضمن صفائح Gerota .

- المرحلة الثالثة SIII :

A - الورم يمتدح الوريد الكلوي أو الأوجوف Vena Cava .

B - الورم يصيب العقد اللمفاوية Lymph Nodes .

C - A و B معاً .

- المرحلة الرابعة SIV :

A - ارتشاح الورم في الأعضاء المجاورة (ما عدا الكظر) .

B - نقائل بعيدة Distant Metastases .

- معالجة سرطان الكلية ،

المعالجة الأساسية هي الإستئصال الجراحي ويجب أن يجرى حتى ولو كان هناك إصابة للأعضاء المجاورة ومعدل الحياة لـ ٥ سنوات بعد الإستئصال ١٠ - ١٥٪ تستطب المعالجة الشعاعية كمعالجة ملطف palliative عند وجود نقائل عظمية أو دماغية وعلى الرغم من أن سرطان الكلية من الأورام المقاومة للأشعة إلا أن معظم التقارير تشير إلى تحسن الأعراض لدى معظم المرضى وخاصة الألم بعد المعالجة الشعاعية .

سرطان الكلية من أكثر الأورام التي يمكن أن يحدث فيها التراجع العفوي Spontaneous regerssion كما أن ملاحظة شيوخ الإصابة عند الذكور أدى إلى الإستخدام الميكر

للمعالجة بالبروجيسترون حيث قد تؤدي للمجموع بنسبة ٢٪ ثم بعد ذلك تم اختبار مضادات الاندروجين مثل Flutamide حيث أشارت إحدى الدراسات أن نسبة المجموع باستخدام هذا الدواء تصل حتى ٦٪ في دراسة لمجموعة الأورام الجنبوية الغربية (SWOG) South westren oncology Group تم إستخدام التاموكسيفين Tomoxifen الذي تراقق بمعدل إستجابة ٥٪ من كل هذه الدراسات يمكن أن نقول أن دور المعالجة الهرمونية ضئيل .

- المعالجة الكيميائية Chemo therapy :

لقد تم دراسة دور المعالجة الكيميائية في سرطان الكلية المنتشر بشكل مكثف ولم يلاحظ من خلال الدراسات المختلفة أي دواء يمكن إعتباره دواءً قياسياً Standard therapy على الرغم من اختبار مجموعة كبيرة من الأدوية ولوحظ حديثاً أن (FUDR) Fluorodeoxy uridin يمكن أن يكون له بعض الفعالية إلا أن المشاركات الدوائية المختلفة لم تحقق نتائج مرضية ولذلك لا تعطى بشكل روتيني في معالجة سرطان الكلية.

يعتبر سرطان الكلية من السرطانات التي تحوي على أعلى كمية من بروتين يدعى P - Glycoprotein والذي يعمل كمضخة للدواء Drug pump حيث يرتبط هذا البروتين بالأدوية الكيميائية ويخرجها خارج الخلية وهذا ما يجعل سرطان الكلية مقاوماً للمعالجة الكيميائية وهناك دراسات سريرية حديثة تحاول التغلب على هذه الآلية للمقاومة الدوائية بإستخدام بعض الأدوية مثل الفيراميل Verapamil أو السيكلوسبورين cyclosporine .

- الإنترفيرون والحرثاك الخلوية الأخرى cytokines في معالجة سرطان الكلية : سرطان الكلية من أكثر الأورام التي حارب فيها الإنترفيرون وذلك لمقاومته للمعالجة الكيميائية وإمكانية حدوث الدارجع المعفوي وأكثر التقارير تشير إلى إمكانية حدوث إستجابة واضحة في ١٦٪ من الحالات .

بالنسبة للجرعة المثالية وطريقة إعطاء الانترفيرون فهي متنوعة فالعالم Sarana يشير إلى أن الجرعة المنخفضة ($10 \times 5 \text{ Mm}^3 / 2 \text{ م} / \text{يومياً}$) توافق معدل إستجابة ٣ - ٢٪ أما الجرعة المتوسطة ($10 \times 20 - 5 \text{ Mm}^3 / 2 \text{ م} / \text{يومياً}$) معدل الإستجابة ٢٠٪ والجرعة أكثر من ($10 \times 20 \text{ Mm}^3 / 2 \text{ م} / \text{يومياً}$) توافق بانخفاض معدل الإستجابة (١٠ - ١٢٪) .

وفي دراسة للعالم Quesada تم فيها إعطاء الانترفيرون بجرعة $10 \times 2 \text{ Mm}^3 / 2 \text{ م} / \text{يومياً}$ و بجرعة $10 \times 20 \text{ Mm}^3 / 2 \text{ م} / \text{يومياً}$ فلم يلاحظ أي إستجابة في الجرعة المنخفضة بينما توافقت الجرعة العالية بمعدل إستجابة ٢٧٪ .

- بعد دخول الانترلوكين ٢ ($inter leukin - 2$) في الدراسات السريرية يمكن أن نقول بأن هناك ثورة في معالجة سرطان الكلية حيث يمكن أن يكون العلاج الوحيد أو يعطى مشاركة مع الانترفيرون وبشكل مختصر فإن معالجة سرطان الكلية المنتشر يجب أن تتضمن الإنترفيرون أو الانترلوكين أو كليهما .

٤ - سرطان المثانة Bladder Cancer :

الاسباب Etiology ،

- بعض المواد الكيميائية ذات التأثير المسرطن على المثانة مثل صبغة الانيلين aniline dyes

٢ - نفتلامين 2-naphthylamine والبنزيدين Benzidine .

- الزمرة المعرضة للخطر High Risk : العاملون في صناعة المطاط والدهانات والأكبال الكهربائية وصناعة الجلود .

- بعض الأدوية مثل phenacetin .

- التدخين وتشميع الخوض .

- الإصابة بالمشقات (البلهارسيا) schisto somiasis : أحد أسباب السرطانة المشاكة

الخلايا squamous cell carcinoma .

التشريح المرضي pathology :

٩٠٪ من الحالات من نوع سرطانة الخلايا الإنتقالية Transitional cell carcinoma

وتصنف إلى خمسة التمايز - متوسطة التمايز سمة التمايز أو درجة أولى وحتى الثالثة 3 - G1 باقي الحالات تكون من نوع السرطانة الغدية Adeno carcinoma أو من نوع السرطانة شاذة الخلايا .

التصنيف Staging :

وسوف نستعرض تصنيف أورام المثانة وفقاً للنظام العالمي T . N . M :

Tis - سرطان في موضعه insitu .

Ta - الورم المحدود في المخاطية (أو الورم الحليمي) papillary .

T0 - لا يوجد دليل على الورم البطني .

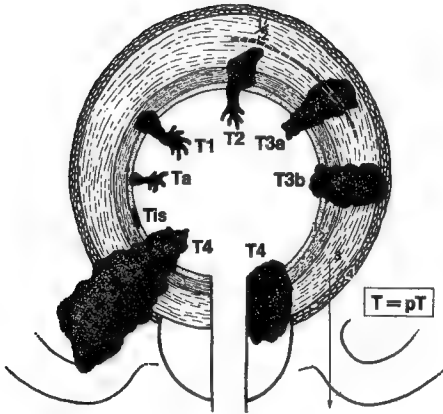
T1 - الورم يحتاج طبقة الـ lumina propria .

T2 - الورم يحتاج الطبقة السطحية من الطبقة العضلية Superficial Muscle .

T3 - a - الورم يحتاج عميقاً الطبقة العضلية Deep Muscle .

b - الورم يحتاج التسيج الشحمي المحيط بالمثانة أو يحتاج كامل جدار المثانة .

- T4 - الورم يصيب الأعضاء المجاورة .
 a - الورم يحتاج البروستات - الرحم - المهبل .
 b - الورم يصيب جدار الحوض أو جدار البطن .



شكل رقم ١٩ يبين تصنيف سرطان المثانة وفق نظام الـ T . N . M

معالجة الأورام السطحية (T₂ - T₁ - Tis) Cancer Management of superficial
إن تدبير الأورام السطحية للمثانة من المواضيع الهامة التي نوقشت في عدة
دراسات وتبين أن هناك معدل وسطي لتحول هذه الأورام إلى سرطان غازي invasive
يصل حتى ١٠٪ ومعدل الحياة لـ ٥ سنوات لهذه الأورام يصل حتى ٨٦٪ .
يتم اختيار المعالجة المناسبة بناءً على عوامل انذارية هامة منها درجة الخبث النسيجية
grade فالأورام العالية الخبث High grade بغض النظر عن تصنيفها تترافق بانذار سيء
ومن عوامل الإنذار السيء تعدد البؤر Multicentricity - عدم امكانية استئصال الآفة
بشكل تام - الإنتشار الخفي للغروستات واستمرار التعرض للمادة المسرطنة .

المعالجة القياسية للأورام السطحية هي الإستئصال عبر الإحليل Trans Urethral
Resection of Bladder Tumor (TURB) مع أو بدون التخدير الكهربائي electro cauterly —
المعالجة الكيميائية بالحقن داخل المثانة - المعالجة المناعية داخل المثانة أو بالمعالجة الضوئية
داخل المثانة باستخدام الليزر .

في حال كون الإستئصال الجراحي غير تام فإنه من الشائع إعطاء المعالجة
الكيميائية بالحقن داخل المثانة حيث تقلل من حدوث النكس للموضعي وتوجد من
إستئصال المثانة ومن الأدوية التي يمكن إستخدامها Mitomycin c - Epodyl - thiotepa —
Adriamycin ولقاح السل BCG ونظراً للإنتشار الواسع للحقن داخل المثانة فإنه من
الضروري معرفة الآثار الجانبية لهذه المعالجة فإستخدام دواء thiotepa يمكن أن يترافق
بتثبيط نقي العظم بنسبة ١٥ - ٢٠٪ ولايضاض الدم Leukemia أما دواء Mitomycin
فيرافق بحدوث التهاب المثانة الكيميائي في ٨٠٪ من الحالات ولالتهاب جلد بالتماس
contact dermatitis في القضيبي والمصغين وأحياناً في البدين بنسبة ٢٠٪ .

حقن لقاح الـ BCG داخل المثانة من أكثر العلاجات فعالية في معالجة الأورام
السطحية وأكثر الاختلاطات حدوثاً هو تحريش المثانة (٩٠٪) كما يمكن أن يحدث
ما يسمى بـ BCGosis وتعالج بإعطاء الـ isoniazid .

ويتم حالياً دراسة إعطاء الانتوفيريون ألفا داخل المثانة ويمكن إعطاء جرعة عالية تصل حتى ١٠٠ مليون وحدة .

الحالات المنتشرة من السرطان الموضوعة Diffuse insitu تعالج باستئصال المثانة لأن أكثر من ٧٠٪ من الحالات تتحول إلى سرطان غازية invasive .
- معالجة السرطانات الغازية للطبقة العضلية Muscle invasive tumors ،

نظراً لكون جدار المثانة رقيقاً فإن اجتياح الورم للطبقة العضلية يمكن أن يؤدي لانتشار الورم للأعضاء المجاورة بسهولة ولذلك فإن للعلاج الأساسية هي استئصال المثانة الجذري Radical Cystectomy ويشمل استئصال المثانة - البروستات - الرحم - البوقين والمبيضين مع تحريف العقد اللمفاوية وتحويل مجرى البول أما دور المعالجة الشعاعية فلا يزال يؤثر جدلاً كبيراً إلا أنه يمكن أن تستخدم المعالجة الشعاعية قبل الإستئصال .

الإنذار سيء سواءً بالمعالجة الجراحية أو الشعاعية ولم يتغير الإنذار عند إضافة المعالجة الكيميائية الجهازية بإستخدام المشاركات مثل MVAC (ميتوتركسات + فينلاستين + أدرياميسين + سيسبلاتين) أو المشاركات MVC .

معالجة سرطان المثانة المنتشر metastatic bladder cancer ،

هناك عدة أدوية فعالة يمكن إستخدامها في معالجة الحالات المتقدمة منها
السيسبلاتين - ميتوتركسات - الأدريناميسين - سيكلوفوسفاميد - فينلاستين -
ميتومايسين - فلورويوراسيل والدواء الحديث الشبيه بالميتوتركسات المسمى
(10-deazo amino pterin - 10EDAM) تستخدم هذه الأدوية في مشاركات دورية
مختلفة ومن المشاركات الفعالة نذكر MVAC والمشاركة MCV (ميتوتركسات +
سيسبلاتين + فينلاستين) وترافقت بمعدل إستجابة يتراوح ما بين ٥٦ و ٦٩٪ وبالرغم
من هذه المعدلات العالية للإستجابة إلا أن الفائدة من المعالجة بالمشاركة لاتزال بحاجة
لكثير من الدراسة .

المعالجة الكيميائية لأورام الأعضاء التناسلية عند الإناث

Chemotherapy of the Female Genital tract

- ٦- سرطان باطن الرحم : Carcinoma of the Endometrium
من أشيع أورام الأعضاء التناسلية عند النساء وأكثر الأعراض شيوعاً هو النزف الرحمي واضطرابات الطمث ولذلك تشخص معظم الحالات بمراحل مبكرة .
 - التشريح المرضي Pathology :
 - ٧٠٪ من الحالات تكون من نوع السرطانات الغدية Adenocarcinoma
 - باقي الحالات تكون من الأنواع التالية :
 - السرطانة الغدية الشائكة الخلايا AdenoSquamous carcinoma
 - adeno canthoma
 - clear cell carcinoma
 - السرطانة المصلية الحليمية papillary serous carcinoma
 - معظم المريضات بدنيات ومصابات بارتفاع التوتر الشرياني أو السكري .
 - إذا كان الورم محصوراً في الرحم فإن المعالجة للمثانة تكون باستئصال الرحم والملحقات .
 - معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة :
 - أقل من ١٥ ٪ من حالات تشخص بمراحل متقدمة و ٣٠ - ٤٠ ٪ من الحالات المشخصة بمحلة مبكرة تتعرض للنكس وفي هذه المرحلة تستطب المعالجة الجهازية التي تشمل المعالجة الهرمونية والمعالجة الكيميائية .
- ١- المعالجة الهرمونية :
من الواضح والثابت سريراً أن سرطان باطن الرحم من الأورام المتأثرة بالهرمونات فلقد اتهم الاستروجين كأحد الأسباب ولذلك يستخدم الروجسكرون في

المعالجة حيث أشارت التقارير على أن معدل الاستجابة الهرمونية يصل حتى ٣٣ ٪ ويعتمد ذلك على درجة خبث الورم وحالة المستقبلات الهرمونية فالسرطانات جيدة التمايز تميل للاستجابة للمعالجة بالبروجسترون (نسبة إيجابية المستقبلات عالية) من أكثر مركبات البروجسترون استخداماً هو ميديروكسي بروجيسترون (MPA) Medroxyprogesteron Acete والجرعة الدوائية هي ١٥٠ مغ / يوماً ويدرس حالياً بشكل مكثف استخدام التاموكسيفين Tamoxifen في معالجة سرطان باطن الرحم .

ب- المعالجة الكيميائية :

لقد تم دراسة أكثر من ١٨ دواء خلال العقدين الماضيين إلا أن هناك دوائين فقط أثبتا فعالية واضحة في معالجة سرطان باطن الرحم هما الأديرياميسين والسيسبلاتين ومشتقاته (الكاربوبلاتين) أما دور المشاركات الدوائية فلقد تم تقييمه في عدة دراسات سريرية منها دراسة مجموعة الأورام النسائية (GOG) Gynecologic oncology Group حيث قارنت هذه الدراسة مابين النظام العلاجي CAF (سيكلوفوسفاميد + أديرياميسين + فلورويوراسيل) مع الميديروكسي بروجيسترون والنظام العلاجي MF (ميلفالن + فلورويوراسيل) والميديروكسي بروجيسترون لوحظ أن النظام العلاجي الأول أكثر فعالية من الثاني حيث ترافق بمعدل استجابة ٩٤ ٪ بينما معدل الاستجابة في الثاني كان ٧٥ ٪ إلا أن النتائج في الدراسات السريرية التالية لم تكن مرضية حيث كان معدل الاستجابة للنظام الأول ٣٨ ٪ مقابل ٣٦ ٪ للنظام العلاجي الثاني .

ويمكن أن نقول بأن الحالات الجيدة التمايز (grade 1, 2) تعالج بالبروجيسترون في حال كون المستقبلات الهرمونية إيجابية أما في حال كون المستقبلات سلبية أو في حال فشل المعالجة الهرمونية يمكن استخدام المعالجة الكيميائية وبدواء وحيد مثل الأديرياميسين .

أما الحالات المتقدمة أو النادرة فتعالج بالمشاركات الدوائية بالإضافة للمعالجة الهرمونية .

• معالجة للورم المحدود ، limited disease ،

في المراحل المبكرة للورم (مرحلة أولى وثانية) هناك عدة عوامل تشريحية مرضية تحدد إمكانية حدوث النكس وهي :

١ - درجة الخبث النسيجية Histological Grade .

٢ - عمق الإصابة في عضلة الرحم .

٣ - إصابة الورم لخارج الرحم .

٤ - إصابة العقد اللمفاوية .

٥ - موجودات الفحص الخلوي للبريتوان .

في حال كون المريضة من الزمرة ذات الخطر المنخفض lowRisk (الورم جيد التمايز - لا يوجد غزو للطبقة العضلية - لا يوجد عقد لمفاوية مصابة - لا يوجد امتداد لخارج الرحم الفحص الخلوي للبريتوان سلبي) فإن معدل الحياة لـ ٥ سنوات بعد العمل الجراحي ٩٠ ٪ ولا تحتاج لأي علاج آخر .

أما في حال وجود واحد أو أكثر من العوامل المذكورة سابقاً فإن المريضة تحتاج لاعطاء المعالجة المتممة Adjuvant therapy وخاصة المعالجة الشعاعية للاقلال من النكس ولكن الدراسات المختلفة لم تثبت أي فائدة من اضافة للمعالجة الكيميائية إلى المعالجة الشعاعية ولهذا لا يوجد حتى الآن أي دليل علمي على استخدام المعالجة الكيميائية المتممة في المراحل المبكرة من سرطان باطن الرحم .

٢ - الفرجن الرحمي Uterine Sarcomas :

إن إصابة الرحم بالفرجن أقل شيوعاً من الإصابة بسرطان باطن الرحم ويتوافق الفرجن بمعدل عالٍ للنكس (٥٠ ٪) حتى في المراحل المبكرة كما يميل الفرجن للانتقال للبعد ولهذا السبب فإن الفرجن مناسب جداً لتطبيق المعالجة الكيميائية ولكن ندرة

الاصابة بهذا المرض جعل الحالات المدروسة محدودة .

- الأنواع النسيجية :

أشيع الأنواع حدوثاً ٩٠ ٪ هما :

Mixed Mesodermal sarcoma والغرن العضلي الأملس Leomyosarcoma وأما الأنواع الأقل شيوعاً فهو Endometrial stromal sarcoma والنوعين الأولين هنا الأكثر دراسة من ناحية تأثير المعالجة الكيميائية ولكن استجابتهما للمعالجة مختلفة لذلك سوف يدرس كل نوع على حدة .

- معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة :

١- المعالجة بلواء وحيد single agent :

- بالنسبة للنوع النسيجي Mixed Mesodermal فهناك ٦ عناصر درائية تم دراستها ولكن اثنان فقط أثبتا فعالية واضحة وهما السيسبلاتين ifosfamide الذي يعطى بجرعة ١٥٠ غ/٢م يومياً ولمدة ٥ أيام كل ٤ أسابيع ويدلو أنه أكثر الأدوية فعالية حتى هذا اليوم السيسبلاتين cisplatin جرعته ما بين ٧٥ - ١٠٠ مغ / ٢م كل ٣ أسابيع الأديرياميسين كان أقل فعالية وجرعته ٦٠ مغ/ ٢م كل ٣ أسابيع وفي دراسة أخرى كانت جرعته ٧٥ - ٩٠ مغ/ ٢م . من الأدوية الأخرى التي درست ولم تظهر أي فعالية نذكر Etoposide و Mitoxantrone و piperazinedione .

- في الغرن العضلي الأملس درست أيضاً ٦ أدوية أكثرها فعالية كان الأديرياميسين (Doxorubicin) والجرعة اللوائية ٦٠ مغ/ ٢م كل ٣ أسابيع دواء الـ ifosfamide كانت فعاليته متوسطة وكذلك الـ Etoposide أما الأدوية التي لم تبدي أي فعالية فكانت السيسبلاتين cisplatin و Mitoxantrone و piperazindione .

ب- المشاركات اللوائية Combination chemotherapy :

لم تأخذ الدراسات التي قيمت المشاركات المختلفة بعين الاعتبار أن هناك فرق في الاستجابة ما بين الأنواع النسيجية للغرن .

في الدراسة الأولى جرى تقييم الأدريناميسين كدواء وحيد أو مشاركة مع الـ Dtic (Dacarbazine) ولم يلاحظ أي فرق في النتائج .

الدراسة الثانية قيمت استخدام الأدريناميسين بمفرده ومشاركة مع السيليكوفوسفاميد cyclophosphamide ولاحظ أن هناك فرق بسيط في النتائج مابين الاسلوين ولذلك فإن مزيد من الدراسات يجب أن تجرى لمعرفة تأثير المشاركة الدوائية ويمكن أن نقول أنه لا يوجد دليل يدعم استخدام المشاركة الدوائية في معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة في الوقت الحاضر .

بالنسبة للمراحل المبكرة لا يوجد أي دور محدد للمعالجة المتممة بعد الاستئصال الجراحي التام ولذلك فهي غير مستطبة .

٣ - سرطان عنق الرحم : Carcinoma of the cervix :

المعالجة الأساسية للحالات المبكرة إما الجراحة أو المعالجة الشعاعية أما الحالات التي تتعرض للنكس بعد هذه المعالجة أو الحالات المتقدمة جداً فيمكن أن تعالج بالأدوية الكيميائية على أمل السيطرة على المرضى .
بعض الاعتبارات العامة :

إن دور المعالجة الكيميائية في سرطان عنق الرحم محدودة لعدة أسباب :

١ - النجاح الكبير للمعالجة الجراحية أو الشعاعية في الحالات المبكرة وكذلك ازدياد الحالات المشخصة باكراً بإجراء اللطاخة « pap test » وبالتالي ازدياد معدل الشفاء ونقص عدد الحالات المرشحة للمعالجة الكيميائية .

٢ - إن معظم حالات النكس تكون في الحوض وضمن مساحة المعالجة الشعاعية وبالتالي فإن إيصال الدواء للورم يكون صعباً لسوء التوزيع الدموية بعد المعالجة الشعاعية .

٣ - المعالجة الشعاعية على الحوض تجعل من نقي العظم أقل تحملاً للمعالجة الكيميائية.

٤ - التمسك المحوذي أو السرطان المتقدم عادةً ما يترافق مع انضغاط الحالب والفشل الكلوي وهذا يجمع استعمال بعض الأدوية ذات السمية الكلوية .

وبالرغم من كل هذه الصعوبات إلا أن الأبحاث التي تتناول دور المعالجة الكيميائية كانت كثيرة وخاصة بعد عام ١٩٧٦ وتركزت هذه الدراسات على معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة غير القابلة للمعالجة بواسطة الجراحة أو الأشعة كما ركزت بعض الدراسات على دور المعالجة الكيميائية كمحسن للمعالجة الشعاعية . Radiosensitizer

• معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة Advanced recurrent Disease :

أ - المعالجة بدواء وحيد للسرطانة شائكة الخلايا Single agent :

تشكل السرطانة الشائكة الخلايا ٨٠ ٪ من الحالات ولقد تم دراسة أكثر من ٣٨ دواء لتقييم تأثيرها على السرطانة شائكة الخلايا في الحالات المتقدمة أو الناكسة . وعلى الرغم من أن معظم هذه الأدوية لها بعض التأثير إلا أن ثلاثة فقط منها لها تأثير عالي نسبياً .

أول هذه الأدوية هو السيسبلاتين « cisplatin » حيث تم دراسته بشكل مكثف كدواء وحيد ومعدل الاستجابة لهذا الدواء كان ٢٣ ٪ والدواء الثاني هو اليفوسفاميد ifosfamide ومعدل الاستجابة يصل حتى ٢٩ ٪ والدواء الثالث هو dibromodulcitol ومعدل الاستجابة ٢٩ ٪ ومن الأدوية الأخرى ذات التأثير المتوسط نذكر : سيكلوفوسفاميد - cyclophosphamide - كلور أمبوسيل chlorambucil الميفالان Melfalan - كاربوبلاتين carboplatin - أدرياميسين - الفلورويوراسيل 5-Fu الميوتريكسات - ألفنكريستين Vincristien و tineposide (VM26) - فنيلاستين والفنديسين vandisnie والجهود العلمية مستمرة لايجاد أدوية أخرى ذات فعالية عالية ولايجاد المشاركات الدوائية الفعالة والتي تزيد من معدل الحياة ومن هذه المشاركات

النظام العلاجي PF (سيسيلاتين + فلورويوراسيل) حيث لوحظ أن معدل الاستجابة لا يتجاوز الـ ٢٢ ٪ وهي نفس معدل الاستجابة للسيسيلاتين لوحده ويمكن أن نقول باختصار أنه لا يوجد في الوقت الحاضر أي دليل على أن المعالجة بالمشاركات الدوائية أكثر فعالية من إعطاء دواء وحيد ويتم حديثاً مقارنة إعطاء السيسيلاتين بمفرده أو مشاركة مع دواء الافوسفاميد ifosfamide أو مع Dibromodulcitol .

ب - المعالجة لسرطان عنق الرحم غير شائكة الخلايا Adeno Carcinoma والسرطانة الغدية الشائكة والخلايا Adenoosquamous cell carcinoma ولقد تم دراسة أكثر من ١٠ أدوية ثلاثة منها أبدت تأثير متوسط وهي السيسيلاتين ifosfamide و piperazinedione دون وجود أي تقارير حول المشاركة الدوائية لمعالجة هذه الحالات .

- معالجة الحالات المتقدمة موضعياً locally advanced Disease :
الدور الهام الآخر للمعالجة الكيميائية هو استخدام المشاركة الدوائية مع المعالجة الشعاعية في الحالات المتقدمة موضعياً (st II وحتى st IV . A) .

واعتماداً على التجارب التي أجريت على الحيوانات لوحظ أن الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea يقوي من تأثير المعالجة الشعاعية وفي عام ١٩٧٠ أجريت دراسة على إعطاء الهيدروكسي يوريا أثناء المعالجة الشعاعية للمراحل المتقدمة أو إعطاء دواء Misonidazol مع المعالجة الشعاعية والهدف من هذه المشاركة هو زيادة حساسية الخلية الورمية للأشعة .

٤ - أورام المبيض البشروية : Epithelial carcinoma of the ovary :
وتشكل ٨٥ ٪ من سرطانات المبيض وهي ثالث أشيع السرطانات التي تصيب الجهاز التناسلي الانثوي . تميل هذه الأورام للانتشار عن طريق البريتوان بالانزراع المباشر Direct implantation وعادة ماتشخص هذه الأورام بمراحل متقدمة ولذلك فإن المعالجة الجراحية هي المعالجة الأساسية لهذه الأورام وحجم البقايا الورمية بعد الجراحة

هو الذي يحدد الاستجابة للمعالجة الكيميائية ومعدل الحياة كما أن هناك عوامل أخرى تؤثر على الانتثار مثل سن المريضة - درجة تمايز الورم والنوع النسيجي .

الورم والامتداد	FIGO	T. N. M
الورم لا يمكن تقييمه		TX
لا يوجد ورم بطني		TO
الورك محدود في المبيض	StI	T1
الورم محدود في مبيض واحد المحفظة	StIA	T1a
سليمة - لا يوجد ورم على سطح المبيض		
الورم محدود في المبيضين - المحفظة	StIB	T1b
الورم محدود في مبيض أو مبيضين مع أي من الموجودات التالية : المحفظة ممزقة - الورم موحود على سطح المبيض - خلايا ورمية في الحبن أو غسالة الواتيون .	StIc	T1c
الورم يشمل مبيض أو مبيضين مع نقائل حوضية	StII	T2
الورم يصيب الرحم أو قناة فالوب	StIIA	T2a
الامتداد لأعضاء حوضية أخرى	StIIB	T2b
B+A مع وجود خلايا ورمية في الحبن	StIIc	T2c
الورم يصيب مبيض أو مبيضين مع نقائل بروتوانية خارج الحوض أو إصابة عقدية .	StIII	N1 أو T3
نقائل خارج مجهرية خارج الحوض	StIIIA	T3a
نقائل بروتوانية خارج الحوض قطرها ٢ سم أو أقل .	StIIIB	T3b
نقائل بروتوانية خارج الحوض قطرها أكبر من ٢ سم أو إصابة عقدية .	StIIIC	T3c
نقائل بعيدة (ماعدا البريتون)	StIV	M1
ملاحظة : النقائل للمحفظة الكبدية StII انصباب الجنب الورمي StIV .		

جدول رقم (٧) بين تصنيف أورام المبيض وفق T. N. M. وتصنيف (FIGO)

• معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة Advanced or recurrent Disease .

كما ذكرنا سابقاً معظم الحالات تشخص بمراحل متقدمة أو تكون ناكسة تدبير هذه الحالات يبدأ بفتح البطن الاستقصائي exploratory laparotomy مع المحاولة لاستئصال القسم الأعظم من الورم وبعد اتمام العمل الجراحي يمكن أن نصف المريضات من ناحية الانذار إلى مجموعتين :

- مرحلة الثالثة III مع بقايا ورمية قليلة (لا يوجد أي عقيدة أكبر من ٢ سم) .

- مرحلة الثالثة III مع بقايا ورمية كبيرة (عقيدة أكبر من ٢ سم) .

ثم بعد ذلك تبدأ المعالجة الجهازية التي تشمل :

١ - المعالجة بدواء وحيد single agent :

هناك العديد من الأدوية الكيميائية ودوائين من أدوية المعالجة الحيوية ومن الأدوية الهرمونية فعالة ضد الأورام البشورية للمبيض أهم هذه الأدوية وأكثرها اختصاراً في الدراسات السريرية هو السيسبلاين وله فعالية واضحة ومحددة عند غير المعالجات سابقاً وعند المريضات المعرضات للنكس بعد المعالجة السابقة بالعناصر المقلونة الكاربوبلاين المشتق الثاني لمركبات الـ platinum ولكن بسمية أقل على الكلية يتمتع أيضاً بنفس فعالية السيسبلاين بالنسبة لأورام المبيض .

إن الاستجابة لهذين الدوائين مرتبط بعد عوامل :

١ - حجم البقايا الورمية بعد فتح البطن .

٢ - الجرعة وطريقة اعطاء الدواء .

٣ - المعالجة السابقة بالأدوية الكيميائية ووجود المقاومة الدوائية وفيما يتعلق بالعامل الأخير هناك ثلاثة أدوية يمكن استخدامها عند حدوث المقاومة للسيسبلاين وهي

التاكسول (Taxol) الافوسفاميد glosfamide Hexamethylmelamine .

- التاكسول Taxol :

ويعمل على تقوية عملية Tubulinpolymerization وبالتالي تشكل حزم من

الأنابيب الدقيقة في الخلية microtubule bundles ولقد أثبت هذا الدواء فعالية واضحة عند المريضات المعالجات سابقاً بالسيسلاتين أو بالمشاركات الحاوية عليه بالرغم من آثاره الجانبية (تثبيط نقي العظم - فرط الحساسية - اضطرابات في نظم القلب) .
إن حدوث الصدمة التأقية بشكل متكرر عند استخدام الدواء خلال التجارب الأولية أدى إلى استخدام المسقوئيدات وقافلات المستقبلات H1 و H2 قبل اعطاء الدواء أما بالنسبة لتثبيط نقي العظم فعادةً ما يكون شديداً ولكن لفترة قصيرة .

- Hexamethylmelamine (Hexa len) :

آلية عمله غير معروفة وله فعالية جيدة عند المريضات غير المعالجات سابقاً وعند المريضات المتعرضات للنكس بعد للعالجة السابقة وأهم آثاره الجانبية هي الآثار المعوية (غثيان ، آقياء) .

- ifosfamide : الفوسفاميد

وهو من المركبات الشبيهة بالسيليكوفوسفاميد وله فعالية واضحة على سرطان المبيض وأهم آثاره الجانبية هي تثبيط نقي العظم والسمية على المثانة التي قد تكون شديدة لذلك يعطى دواء الـ mesna بشكل وقائي ومن الآثار الأخرى السمية على الجهاز العصبي المركزي عند الأشخاص المعالجين سابقاً بالسيسلاتين وعند اعطاء جرعة عالية دفعة واحدة .

٢ - المعالجة بالمشاركة الدوائية Combination chemotherapy :

هناك العديد من الدراسات السريرية التي تتناول المعالجة بالمشاركات الدوائية إلا أن ثلاثة منها يمكن أن تعطى للمعالجة القياسية . أول هذه الدراسات هي دراسة المشاركة ماين الميفالان melphalan مع Hexamethylmelamine ومقارنة هذه المشاركة مع الميفالان كنواء وحيد أو مع المشاركة AC (أدرياميسين + سيكلوفوسفاميد) ولوحظ أن للمشاركة AC تعطى نتائج أفضل من حيث معدل الاستجابة التامة وcomplete Response ولذلك تم اختيار المشاركة AC كنظام علاجي لمجموعة المراقبة

control في الدراسة الثانية التي تم فيها المقارنة ما بين المشاركة CAP (سيلكو فوسفاميد + أدرياميسين + سيسبلاتين) والمشاركة AC ولوحظ أن المشاركة CAP لها نتائج أفضل من ناحية معدل الاستجابة التامة ومعدل الحياة . الدراسة الثالثة وهي الهامة وتمت على المريضات المصنفات بالمرحلة الثالثة مع بقايا ورمية قليلة (أصغر من ١ سم) وتم فيها مقارنة المشاركة CAP مع المشاركة ما بين السيسبلاتين والسيكلوفوسفاميد ولم يلاحظ أي فرق هام من ناحية الاستجابة ومعدل الحياة وبين المشاركين هذه الدراسات الثلاثة أكدت على أن المشاركة القياسية هي المشاركة ما بين السيسبلاتين والسيكلوفوسفاميد في معالجة سرطان المبيض المتقدم أو الناكس .

بالنسبة للجرعات الدوائية المستخدمة :

السيسبلاتين : وتراوح ما بين ٥٠ مغ / ٢م كل ٣ أسابيع و ٢٠٠ مغ / ٢م كل ٤ أسابيع

الميكلوفوسفاميد : ١٠٠٠ مغ / ٢م كل ٣ - ٤ أسابيع

يمكن إعطاء الكاربوبلاتين بدلاً عن السيسبلاتين دون أن يتغير التأثير العلاجي والنتائج إلا أن الكاربوبلاتين أقل سمية على الكلية والاعصاب .

- الأبحاث الحالية وتوجهاتها :

يتم حالياً دراسة المشاركة ما بين أدوية كيميائية ليس بينها مقاومة مشتركة - non Cross - Resistant drugs مثل التاكسول - الافوسفاميد ودواء الـ Hexamethyl melamine كما يتم المقارنة ما بين مشاركة التاكسول بجرعة ١٣٥ مغ / ٢م مع السيسبلاتين بجرعة ٧٥ مغ / ٢م والمشاركة النظامية ما بين السيكلوفوسفاميد والسيسبلاتين .

ويتم أيضاً المقارنة ما بين مشاركة الأدوية التالية Hexamethyl melamine + سيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + سيسبلاتين والمشاركة CAP ولوحظ أن المشاركة الأولى أكثر فائدة من ناحية معدل الحياة .

- المعالجة الكيميائية داخل البريتوان *intraperitoneal therapy* :

وهي طريقة تبدو منطقة لمعالجة سرطان المبيض المعروف بانشاره بشكل أساسي عبر البريتوان وأثبتت فعالية جيدة عند المريضات المعالجات سابقاً عند كون الورم لديهن صغيراً ومن الأدوية المستخدمة في هذه الطريقة السيسبلاتين والكاربوبلاتين .

- معالجة الورم بمراحله المبكرة *limited disease*

عند كون المرض بمرحلة محدودة (مرحلة أولى وثانية) وغالباً ماتشخص هذه المراحل صدفه عند فتح البطن لسبب آخر .

المعالجة تبدأ بوضع تصنيف دقيق عن طريق فتح البطن الاستقصائي للتأكد من وجود الإصابة المجهري للبريتوان والمعالجة الجراحية تكون باستئصال المبيضين مع الرحم والثرب .

ويمكن أن نقسم المريضات الى مجموعتين اعتماداً على العوامل الانلارية التالية :
درجة الخُث النسيجية - تمزق الحفظة - إيجابية الفحص الخلوي للبريتوان - إصابة سطح المبيض - الخُث والامتداد خارج للمبيض .

وجود أحد هذه العوامل يصنف المريضة في المجموعة ذات الخطر العالي *High Risk* وعند هذه المجموعة تعطى المعالجة الكيميائية للتممة *Adjuvant chemotherapy* ويمكن استخدام دواء وحيد « *Melphalan* » وحديثاً يتم تقييم استخدام المشاركات الحاوية على السيسبلاتين ومقارنتها مع حقن دواء *Chromic phosphate* داخل البريتوان .
بالنسبة للمجموعة ذات الخطر المنخفض *low Risk* فهي لا تحتاج لأي معالجة أخرى بعد الاستئصال الجراحي .

٥- أورام الخلايا المولدة في المبيض : *Germ cell tumors of ovary* :

تشكل ١٠ ٪ من سرطانات المبيض ويمكن أن تصنفها نسيجياً وفقاً لما يلي :

١ - الورم الانتاشي *dyagerminoma* .

٢ - المستعرم *teratoma* .

أ - غير ناضجة immature .

ب - ناضجة mature

جـ - وحيد البشرة monodermal

٣ - Endodermal sinus tumor

٤ - السرطانة الجنينية Embryonal carcinoma .

٥ - السرطانة المشيمية chorio carcinoma .

٦ - أورام مختلطة الخلايا Mixed cell tumors .

٧ - Polyembryoma .

إن تدبير هذه الأورام يبدأ بفتح البطن الاستقصائي exploratory labaratomy لتحديد درجة انتشار الورم واستئصال ما يمكن استئصاله من الورم والخطوة التالية من العلاج تعتمد على النوع النسيجي وعلى موجودات فتح البطن ويمكن أن تكون المريضة من إحدى المجموعتين الأولى ويكون الورم فيها مصنفاً في المرحلة الأولى وحتى المرحلة الثالثة إلا أنه قابل للاستئصال بشكل تام والثانية يكون الورم فيها في المرحلة الثالثة والرابعة وغير قابل للاستئصال التام .

- المرحلة الأولى وحتى الثالثة القابلة للاستئصال التام stI - st III completel Resected :

بعد الاستئصال التام وعند كون الورم نسيجياً من النوع non dysgerminoma (سرطانة جنينية - مسخوم ، السرطانة المشيمية) فإن نسبة النكس عالية لذلك تعطى المعالجة الكيميائية المتتممة للاقتلاع من نسبة النكس ولتحسين معدل الحياة ومن المشاركات الدوائية المستخدمة النظام العلاجي VAC (فنكرستين ١٠٥ مغ/ ٢م كل اسبوعين x ١٢ مرة + اكيبتومايسين - ٣٥٠ ميكورغرام/ ٢م/ وريدي يومياً x ٥ أيام كل ٤ أسابيع x ٦ جرعات + سيكلوفوسفاميد ١٥٠ مغ/ ٢م/ يومياً x ٥ أيام كل ٤ أسابيع x ٦ جرعات .

أو للمشاركة BEP (بليومايسين ٢٠ وحدة / ٢م جرعة قصوى ٣٠ وحدة)
أسبوعياً لمدة ٩ أسابيع + Etoposide (VP16) ١٠٠ مغ/م/يومياً ٥ أيام كل ٣
أسابيع ٣ جرعات + سيسبلاتين ٢٠ مغ/م/يومياً ٥ أيام كل ٣ أسابيع
٣ جرعات ولوحظ أن معدل النكس انخفض كثيراً بعد إعطاء هذه المعالجة لذلك
يمكن أن نقول أن المعالجة القياسية لهذه المجموعة هي المشاركة BEP وتعطى بعد
الاستئصال التام وثلاث اشواط .

st III incompletely Resected and - المرحلة الثالثة والرابعة غير القابلة للاستئصال التام
st IV .

في الحالات المتقدمة أو الناكسة هناك نظامين علاجيين هما فعالية واضحة ومثبتة
الأول هو النظام العلاجي VAC والثاني النظام العلاجي PVB (سيسبلاتين +
فنبلاستين Vinblastine - بليومايسين) .
وعلى الرغم من فعالية كلا النظامين إلا أن المشاركات الحادة على سيسبلاتين
أكثر فعالية وتوافق بمعدل استحالة أعلى ومعدل حياة أفضل ويتم حالياً تقييم المشاركة
BEP .

- الواسمات الورمية tumor Markers :

كما هو الحال في سرطانات الخصية فإن أورام الخلايا المولدة في المبيض تنتج في
معظم الحالات الواسمات الورمية ألفا فيتوبروتين AFP و HCG - B وقد يرتفع الأخير
أحياناً في الورم الانتاشي . هذه الواسمات ضرورية لتقييم المعالجة الكيميائية ومتابعة
الحالات المتقدمة وتشخيص النكس مبكراً .

الرحى العذارية والسرطانية المشيمية Gestational Trophoblastic Disease :
العلاج الأساسي في هذه الحالات هو المعالجة الكيميائية ويمكن أن يحدث الشفاء
بواسطتها حتى في المراحل المتقدمة .

- بعض المفاهيم العامة :

ارتفاع الواحدة HCG -B بعد تجريف الرحم لاصابته بالرحى العنقارية
Hydatidiform mole أو بعد الولادة الطبيعية يجب أن يشر الاشتباه بالسرطانة المشيمية
حيث تكون ٥٠ ٪ من الحالات بعد الرحى العنقارية و٢٥ ٪ بعد الاسقاط و٢٥ ٪
بعد الحمل الطبيعي .

بالنسبة للمعالجة الكيميائية يجب أن تميز مجموعتين من المريضات المجموعة ذات
الخطر العالي High Risk وتتميز بوجود احدى العوامل التالية :

١ - HCG-B أكثر من ١٠٠,٠٠٠ وحدة في بول ٢٤ ساعة أو أكثر من ٤٠,٠٠٠
وحدة /مل في مصل الدم .

٢ - بدء العلاج بعد ٤ اشهر من تشخيص المرض

٣ - وجود نقائل الى غير المهبل والرئة

٤ - وجود معالجة كيميائية سابقة غير ناجحة .

أما باقي المريضات وفي حال غياب العوامل السابقة يكن من المجموعة ذات

الخطر المنخفض Low Risk

ويمكن أن نذكر التصنيف السريري لهذا المرض :

للمرحلة الأولى st : المرض محدود بالرحم (المرض غير المنتشر)

للمرحلة الثانية stII : وجود نقائل حوضية أو مهبلية

للمرحلة الثالثة stIII : نقائل رئوية

للمرحلة الرابعة stIV : نقائل بعيدة (غير الرئة والحوضية)

- معالجة المرحلة الأولى (المرض غير المنتشر) st I (non Metastatic disease) . وتعتمد

للمعالجة على رغبة المريضة في المحافظة على وظيفتها الإنجاب وفي حال غياب هذه الرغبة
فإن المعالجة باستئصال الرحم .

عند وجود الرغبة في المحافظة على الإنجاب أو في حال استئصال الرحم في السابق

فإن المعالجة تكون بالمعالجة الكيميائية واستخدام دواء وحيد Single agent وأكثر الأدوية استعمالاً هي الاكيتومايسين د والثيوتريكسات .

- Actinomycin D (الاكيتومايسين د) يعطى بطريقتين الأولى كل أسبوعين بجرعة ١٠ - ١٣ ميكروغرام / كغ يوميا $\times ٥$ أيام والطريقة الثانية هي جرعة وحيدة ١٠٢٥ مغ/م كل اسبوعين .

- المثيوتريكسات Methotrexate يعطى بطريقتين أيضاً

الأولى ٠٠٤ مغ/كغ يوميا $\times ٥$ أيام كل أسبوعين

الثانية : ٠٠١ مغ/كغ في الايام ١ و ٣ و ٥ و ٧ يتبع ذلك اعطاء دواء leucovorin

بجرعة ٠٠١ مغ/كغ في الايام ٢ و ٤ و ٦ و ٨ تكرر كل ١٧ - ١٨ يوم

ويتم حديثاً اعطائه بجرعة ٣٠ - ٥٠ مغ/م اسبوعياً

معدل الشفاء يصل حتى ٨٥ ٪ و أحياناً ٩٠ ٪ .

في حال استمرار ارتفاع B-HCG فإن المعالجة يجب أن تغير باستخدام دواء

آخر أو استئصال الرحم ونادراً ماتعطى المشاركات الدوائية المستخدمة في علاج المراحل المتقدمة .

- معالجة المرض المنتشر ذو الخطر المنخفض : metastatic disease at lowRisk

وللمعالجة هي نفسها للمجموعة السابقة أي باستخدام دواء وحيد إلا أن ٥٠ ٪

من الحالات سوف تحدث المقاومة للمعالجة وفي هذه الحالة يعطى الدواء البديل و ١٠

- ١٥ ٪ من الحالات تفشل المعالجة بكلا الدوائين مما يستدعي اعطاء المشاركات

الدوائية مع أو بدون الاستئصال الجراحي وفي هذه المعالجة يصل معدل الشفاء إلى

١٠٠ ٪ .

- معالجة المرض المنتشر ذو الخطر العالي metastatic disease at High Risk

المعالجة في هذه الحالة تكون باعطاء المشاركات الدوائية التي تترافق مع معدل

شفاء يصل حتى ٨٠ ٪ أشهر هذه المشاركات MAC (مثيوتريكسات + اkitومايسين

د + سيكلوفوسفاميد) والمشاركة CHAMOMA والمشاركة EMA-CO في حال استمرار الورم رغم المعالجات السابقة فإن المعالجة تكون بالمشاركات الحاوية على السيسبلاتين وال Etoposide إذا كانت المعالجات السابقة غير حاوية عليهما وتكون النتائج أفضل باستخدام هذه المشاركات . النقائل الدماغية يمكن أن تعالج بزيادة المقدار العلاجي للميتوتركسات تدريجياً ولايزال دور المعالجة الشعاعية على كامل الدماغ غير واضح .

أورام العظم والنسج الرخوة

Sarcomas of Bone and soft tissue

تشكل ١٪ من أورام البالغين و ١٥٪ من أورام الأطفال

- الأسباب : Etiology :

٥ - من حالات الغرن توافق بقصة تشمع سابقة (عادةً منذ ٤ - ٢٠ سنة) وأكثر

الأنواع ترافقاً مع المعالجة الشعاعية هو الغرن العظمي osteosarcoma بالرغم من تسجيل

حالات من الأنواع mixed mesodermal و Mesothelioma .

- التعرض لبعض المواد الكيميائية قد يزيد من معدل الإصابة بالغرن مثل العوامل

المقلونة alkylating agents المستخدمة في معالجة بعض الأورام التي تصيب الأطفال .

التعرض للإمينت (Asbestos) يمكن أن يسبب للميزوثليوما .

التعرض لمركب كلور البوليفينيل polyvinyl chloride (صناعة البلاستيك) والتعرض

لمركبات الحديد يمكن أن يترافقان بالإصابة بالغرن الوعائي angiosarcoma .

- الأدوية المثبطة للمناعة immunosuppressiv drugs (في حالة زرع الأعضاء) قد توافق

مع الإصابة بغرن كابوزي Kaposi's Sarcoma .

- بعض الحالات الوراثية : الإصابة بورم الأرومة الشبكية Retinoblastoma وداء الأورام

الليفية العصبية Neuro Fibro matosis قد توافق بالإصابة بالغرن بنسبة ٧ - ١٠ ٪ .

- يمكن أن تصاب الندبة الناجمة عن الرض أو الحرق بالغرن الليفي بعد ٣٠ سنة أو

أكثر .

- أورام العظم والغضاريف : Sarcomas of Bone and cartilage :

١ - الغرن العظمي osteosarcoma :

أشيع الأنواع التي تصيب العظم نسبة إصابة الذكور الى الإناث ١٥/ ١٠، ٢٤٪ هناك

ذروتين للإصابة الأولى في العقد الثاني والثالث والثانية في العقد السادس من العمر .

ينشأ الغرن العظمي من صفيحة النمو growth plate في العظام الطويلة عند المراهقين أما عند الكهول فإن الغرن ينشأ من العظام المشعة سابقاً أو تنشأ من ورم عظمي سليم موجود سابقاً (داء باجت - الورم العظمي الغضروفي osteochondroma) - يمكن أن يصاب العاملون في طلاء أقراص الساعات بالراديوم بالغرن العظمي إلا أن هذه الحالات قلت بشكل كبير بعد اتخاذ كافة الاحتياطات .

- التشخيص : يعتمد التصوير الطبقي المرمج (C. T Scan) لمكان الآفة وللمرتبة من وسائل التشخيص الهامة (الرئة أكثر الأماكن إصابة بالنقائل البعيدة) ويمكن إجراء الصور الشعاعية البسيطة للطرف المصاب وقد يكشف مضان العظام Bone scan عن وجود علة يؤر للاصابة .

ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في مصل الدم له أهمية انذارية .

- المعالجة الكيميائية المتممة Adjuvant chemotherapy :

إن معدل الحياة بدون نكس لـ ٥ سنوات « Disease Free Survival » بعد المعالجة الجراحية لوحدها ٢٠٪ ويرتفع هذه المعدل إلى ٥٠ - ٨٠٪ عند إعطاء المعالجة الكيميائية المتممة إلا أن المشاركة المثالية والطريقة المفضلة لاتزال غير محددة مع العلم أن إحدى الدراسات أثبتت أن الجرعة العالية من الميثوتريكسات أفضل من الجرعة الاعتيادية أما دور الأدوية التالية : سيكلوفوسفاميد - بليومايسين - والأكتينومايسين د لايزال غير واضح .

المعالجة المتممة قبل العمل الجراحي Neoadjuvant chemo therapy لها عدة مميزات نظرية منها :

- أن المعالجة الجهازية المبكرة قد تكون أكثر فعالية في القضاء على النقائل المجهرية .
- الاستجابة للمعالجة الكيميائية يمكن معايرتها قبل العمل الجراحي (بملاحظة تراجع الورم) وبالتالي يمكن أن تعدل من النظام العلاجي إذا كانت الاستجابة غير كافية .
- في حال وجود نموت في الورم بنسبة ٩٠ ٪ بعد استئصاله فإن معدل الحياة يكون

افضل أما عند كون التمثوت أقل من ٩٠٪ فإنه يمكن تعديل للمشاركة الدوائية التي استخدمت قبل العمل الجراحي وبالتالي تحسين معدل الحياة .

- يمكن المحافظة على الطرف باستخدام المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي .

- المعالجة الجراحية surgical treatment :

وتكون إما بالبتز أو الجراحة المحافظة على الطرف ويتم في هذه الحالة استئصال واسع للآفة (مع حدود آمان كبيرة) أما في حال وجود إصابة للنسيج الرخوة أو للأعصاب والأوعية فإنه يستطع البتز في هذه الحالة وكذلك الاصابات التي تنشأ من أماكن مشعة سابقاً أو الناجمة عن داء باجت .

الجراحة مع الحفاظ على الطرف أكثر نجاحاً في الأطراف العلوية وعادة ما يتم المحافظة على وظيفة الطرف بنسبة ٦٠ - ٧٥٪ النكس الموضعي يعالج بالبتز .

- الغرن العظمي المنتشر Metastatic osteosarcoma :

النكس شائع الحدوث ويشكل مبكر (خلال ٢ سنة من انتهاء المعالجة الأساسية) وأهم عوامل الانذار هي درجة الخبث النسيجية (grade) واحتياح الورم لقشر العظم وإصابة النسيج الرخوة المحيطة بالعظم .

أكثر الأماكن إصابة بالنقائل البعيدة هي الرئتين ويشكل أقل العظام . المعالجة الكيميائية بالمشاركة مع الجراحة هي العلاج المفضل لإصابة الرئة بالنقائل وخاصة إذا كانت قليلة (٣ - ٥ عقيدات) ويمكن أن يحدث الشفاء بنسبة ٢٠ إلى ٤٠٪ أما معدل الحياة دون نكس فيصل حتى ١٢ شهر أو أكثر .

غالباً ما يحدث النكس عند المرضى المعالجين كيميائياً كمعالجة منعمة ويمكن أن يكرر نفس الأنظمة العلاجية المستخدمة سابقاً إذا حدث النكس خلال ٦ أشهر من آخر شوط علاجي .

أما الأدوية الفعالة في علاج الغرن العظمي المنتشر إذا استخدمت كلواء وحيد منها:

- الأدريناميسين Adrimycin وبجرعة ٦٠ - ٩٠ مغ/م معدل الاستجابة (٢١٪)

- الميثوتركسات Methotrexate بجرعة ٣ - ١٢ غ/م + Leucovorin (معدل الاستجابة ٣٠ - ٤٠ ٪)

- ifosfamide ٥ - ١٠ غ/م + دواء

Mcsna (معدل الاستجابة ٢٥ ٪)

من الأدوية الأخرى : سيكلوفوسفاميد - Dtic - الميلفالن ولهم معدل استجابة ١٥ ٪

٦- غرون إيونغ Ewing's Sarcoma

يشكل ١٠ - ١٤ ٪ من أورام العظم البدئية الخبيثة عند البيض أما عند السود فهو نادر جداً .

ذروة الإصابة تتراوح ما بين ١٠ و ٢٥ سنة . نسبة إصابة الذكور إلى الإناث ١/٢ .
يمكن أن يراجع المريض بترفع حروري - ضعف عام - نقص وزن - آلام عظمية مع وجود كتلة سريعة الزيادة في الحجم وقد ترافق هذه الأعراض مع ارتفاع الكريات البيض وسرعة التثفل ESR .

الفخذ هو أكثر الأماكن إصابة ٢٧ ٪ يليه الحوض ١٨ ٪ الشظية والظنوب ١٧ ٪
ثلث الحالات تراجع مع وجود النقائل وخاصة للربتين - عظام ونقي العظم
ويمكن أن نقول أن المرض يكون جهازياً عند وضع التشخيص وإن لم تظهر هذه النقائل بالاستقصاءات المختلفة .

المعالجة تكون بالمشاركات الدوائية مثل CAV (سيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + فنكركستين) ثم تعطى المعالجة الشعاعية على كامل العظم للصاب (٦٠ غري)
ويمكن استخدام دواء ifosfamide بدلاً عن السيلكوفوسفاميد .

أما الجرعة وطريقة إعطاء الدواء فتختلف من دراسة يعطى الأخرى ففي إحدى الدراسات يعطى الفنكركستين بجرعة ١٥٥ مغ/م ٢ أسبوعياً لمدة ٦ أسابيع ثم راحة أسبوعين ويعطى لـ ٦ أسابيع أخرى ويعطى الأكتينومايسين د بجرعة ١٥٠٠ مغ/كغ يومياً ولمدة ٣ أيام يكرر كل ٣ أسابيع ثم تعطى المعالجة الشعاعية بعد الجرعة الرابعة .

يتناسب معدل الحياة عكسياً مع السن كما أن إصابة الخوض والعضد والأضلاع تترافق بالندار سيء ومن عوامل سوء الانتذار الأخرى ارتفاع LDH في المصل واصابة النسيج الرخوة .

٣- الغرن الغضروفي Chondrosarcoma :

ثاني أشيع غرن يصيب العظام ويشكل ١٧ - ٢٢٪ من أورام العظم البديية الخبيثة نادراً ما ينشأ عن النسيج الرخوة ويمكن أن يصيب العظام الطبيعية أو ينشأ من آفة عظيمة سليمة مثل Enchondroma وقد ينشأ من عظام مشعة سابقاً أو من عظام مصابة بلاء باحت .

يزداد معدل الإصابة بالفرن الغضروفي بازدياد العمر وأكثر الاساكن إصابة الخوض (٣١٪) - الفخذ (٢١٪) - الكتف (٣١٪) - الوجه ٩٪ والاضلاع ٩٪ . وقد تكون الآفة غير مؤلمة ويكون الألم بسبب الزيادة السريعة بحجم الكتلة الفرن الغضروفي مقاوم للمعالجة الشعاعية والكيميائية ويميل للنكس للموضعي لذلك يجب أن يستأصل بشكل واسع عند وضع التشخيص .

٤- الورم العظمي ذو الخلايا العرطلة Giant cell tumor of Bone (osteoclastoma)

ويشكل ٥٪ من أورام العظم البديية وذروة الإصابة في العقد الثالث من العمر إلا أنه يمكن أن يصيب الأعمار من ٥ وحتى ٧٣ سنة ٥٠٪ من الحالات تتوضع حول الركبة (نهاية عظم الفخذ - الرضفة patella الشظية والظنوب) . ٥٥٪ من المرضى نساء

عادةً ما يتعرض المريض لعدة عمليات جراحية يتم فيها تجريف الآفة وذلك لارتفاع معدل النكس للموضعي ٥٠٪ .

١٠٪ من الحالات تكون خبيثة عند وضع التشخيص كما يمكن أن يتحول الورم للمخبت بعد ٩ سنوات وغالباً ما ينجم هذا التحول عن المعالجة الشعاعية السابقة .

٥- بعض الأنواع الأخرى التي تصيب العظام

الفرن الليفي - Fibrosarcoma - الفرن الوعائي angiosarcoma الورم الليفي الناسج الحبيث Malignant Fibrous Histiocytoma وكلها تعالج كباقي أورام النسيج الرخوة .

- أورام النسيج الرخوة Soft tissue Sarcoma :

١- الورم الليفي الناسج Malignant Fibrous Histiocytoma :

وهو أشيع الأنواع التي تصيب النسيج الرخوة ويصيب المرضى في سن ٥٠ و ٧٠ سنة .

نسبة إصابة الذكور إلى الإناث ١/٢ .

الآفات التي تصيب الجلد لها انذار جيد أما الآفات العميقة فتميل للنكس المرضي ولانتقال للعيد .

المعالجة تكون بالاستئصال الواسع مع المعالجة الشعاعية أو بالثر .

نسبة إصابة العقد اللمفاوية الناحية تبلغ ٤ - ١٧٪

٢- الفرن الدهني liposarcoma :

وهو ثاني أشيع أورام النسيج الرخوة الحبيثة التي تصيب البالغين ويتدرج من حيث الخباثة من الورم جيد التمايز قليل الحبيث والنوع Myxiod إلى الورم الشديد الحبيث (الفرن الدهني ذو الخلايا المدورة Roundcell Liposarcoma والنوع Pleomorphic) .

أكثر الأماكن إصابة هو الفخذ وخلف اليرتوان ونادراً ما يتطور الورم الدهني السليم lipoma إلى هذا الشكل ٥٥ - ٦٥٪ من المرضى رجال وفي العقد السادس من العمر .

٣- الفرن الليفي Fibrosarcoma :

ينشأ من النسيج الليفي في العضلات والأوتار وهو أشيع عند الذكور

٤- الفرن النليفي synovial sarcoma :

ويصيب المراهقين والشباب (٢٧ سنة) ويصيب الذكور أكثر من الإناث يصيب

الاطراف وخاصة الاماكن القريبة من المفاصل (حول الركبة بشكل خاص) .
أكثر من ثلث الحالات تحوي على التكتلات ويبدو أن الجراحة المحافظة
على الطرف صعبة لقرب الآفة من المفاصل .

٥ - القرن العصبي Neurosarcoma :

ويشكل ٥٪ من أورام النسيج الرخوة و ٥٠٪ من الحالات تتوافق مع داء فون
ريكليغ هاوسن وفي هذه الحالة يتظاهر بكم حجم الورم اللينفي الموجود سابقاًع الألم
ولذلك يجب اجراء الخزعة لوضع التشخيص .

٦ - Haemangio Endothelioma :

وهو ورم متوسط الخبث نادر الحدوث ويصيب كلا الجنسين بنفس النسبة ونادر
الحدوث عند الأطفال .

٧ - القرن الوعائي angioarcoma :

ويشكل ١٪ من كل أنواع القرن

ثلث الحالات تتوضع في الجلد (وخاصة بعد الوذمة الناجمة عن تجريف العقد
الابطية في سرطان الثدي Lymphangio sarcoma ربع الحالات تصيب باقي الأعضاء مثل
الثدي - الكبد - الرئة - القلب (يعتبر أشيع أورام شفاف القلب البدئية) .

٨ - غرن كابوزي Kaposi's Sarcoma

ويتظاهر سريرياً بأفات جلدية حمراء مزرق (blue - red) مسطحة وتطور
بشكل خفي إلى عقيدات أولويحات في أعلى أو أسفل الطرفين السفليين عند الكهول
وعخاصة في حوض البحر الأبيض المتوسط تستجيب هذه الآفات عادة للمعالجة
الشعاعية أو للجرعات المنخفضة من الفينبلاستين Vinblastine أو الأدرياميسين
Adriamycin

يمكن أن يحدث بنسبة ٤٪ عند المرضى المعرضين لعمليات زرع الكلية
(بعد ٦ أشهر تقريباً من العملية) وهو أشيع عند الرجال وقد يستجيب ويتراجع

بتخفيض جرعة الأدوية المثبطة للمناعة . الأنواع الشديدة الحث تصيب غشائية النخاع - المعدة - الرئة - الجلد والعقد اللمفاوية وتترافق هذه الأنواع مع متلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS) وخاصة عند المنحرفين جنسياً Homosexual وبشكل أقل الحالات الناجمة عن نقل الدم ويقيد في هذه الحالة الانتفرون ألفا كمعالجة ملطفة .

٩ - Haemangiopericytoma :

ويصيب المرضى في العقد الخامس من العمر وينشأ من الخلايا المحيطة ببطانة الأوعية الدموية .

٣٥٪ من الحالات تصيب الفخذ و ٢٥٪ من الحالات تتوضع خلف البيريتوان

وقد تتوضع داخل القحف ويسمى في هذه الحالة angioblastic Meningioma .

١٠ - الأنواع الشائعة التي تصيب العضلات Comone Sarcomas of Muscle :

أ - القرن العضلي الأملس Leio Myosarcoma :

ينشأ من العضلات للنساء وهو أشيع الأنواع التي تصيب الجهاز الهضمي والرحم .

السن المتوسط للإصابة ٦٠ سنة .

بالنسبة للجهاز الهضمي ٦٢٪ تتوضع في المعدة (٣٪ من أورام المعدة هي من نوع القرن) ٢٩٪ تتوضع في الأمعاء الدقيقة (٢٠٪ من أورام الأمعاء الدقيقة الخبيثة) و ١٠٪ في الكولون (١٪ من أورام الكولون والمستقيم) .

- أكثر من نصف المرضى يكون لديهم نقائل إلى الكبد والرئتين عند وضع التشخيص .
- أكثر التوضعات عند النساء هي الرحم وخلف البيريتوان .

- الآفات الجلدية وتحت الجلدية تصيب الرجال عادةً وتترافق بانذار جيد أما الآفات الجلدية المتعددة فقد تمثل نقائل لآفة متوضعة خلف البيريتوان أو داخل جوف البطن .

ب - القرن العضلي المخطط Rhabdomyosarcoma :

ينشأ من العضلات الإرادية المخططة النوع الجنيني يصيب الأطفال في سن الأربع

سنوات وبشكل خاص الحجاج ويصيب المراهقين ويتوضع في الجهاز الهضمي خاصة النوع السنخي يصيب الشباب والمراهقين ويتوضع في الاطراف وانتازه سيء .
 ٨٠٪ من الحالات تترافق بوجود النقائل البعيدة إذا لم تعطى المعالجة الكيميائية حتى ولو تمت السيطرة للموضعية على الورم والمعالجة الكيميائية عادة تكون بالمشاركة مابين الأكتينومايسين مع السيكلوفوسفاميد والفنكستين ويمكن اعطاء الافوسفاميد ifosfamide بدلاً عن السيكلوفوسفاميد ويمكن استخدام الادرياميسين أيضاً . النقائل للعقد اللمفاوية شائعة وتعطى المعالجة الشعاعية بعد استئصال الورم .
 - الجراحة Surgery :

الآفات المتوضعة خلف اليريقان أو في الرأس والعنق يصعب استئصالها بشكل تام بينما آفات الجذع السطحية قابلة للاستئصال الجراحي التام آفات الاطراف تعالج إما بالبتر أو بالجراحة المحافظة على الطرف مع المعالجة الشعاعية وفي معظم الحالات وعلى الرغم من السيطرة للموضعية على الورم إلا أن غالبية المرضى تموت بسبب النقائل البعيدة لذلك فإنه من الضروري اعطاء المعالجة الكيميائية التامة .

- المعالجة الكيميائية التامة Adjuvant chemotherapy :

وهي مستطب في الفرع العضلي المخطط والفرع العظمي وايونينج أما تأثيرها على باقي أنواع الفرع غير مثبت حتى هذا الوقت . وعلى الرغم من جود أكثر من ١٢ دراسة سريرية تقيم دور المعالجة الكيميائية إلى أن اثنين منها أثبت أن هناك فائدة من ناحية معدل الحياة . استخلصت في هذه الدراسات عدة أنظمة علاجية منها CYVADIC (سيكلو فوسفاميد + فنكستين + أدرياميسين + DTIC) ويعطى كل ٤ أسابيع ومنها أيضاً النظام العلاجي CAV (سيكلو فوسفاميد + أدرياميسين + فنكستين) .

أما في دراسة المعهد الوطني للسرطان National cancer institute استعمل الأدراميسين بجرعة ٥٠ - ٧٠ مغ/م^٢ (جرعة تراكمية كلية ٥٥٠مغ/م^٢) مع

السيكلوفوسفاميد بجرعة ٥٠٠ - ٧٠٠ مغ/م^٢ ثم يتبع ذلك ٦ أشواط من المثبوتركسات بجرعة ٥٠ إلى ٢٥٠ مغ/م^٢ شهرياً وفي بعض الدراسات استخدم الأدريناميسين بمفرده .

- معالجة الحالات المتقدمة من الغرن Advanced soft tissue sarcomas :

١- " المعالجة بدواء وحيد single agent :

أكثر الأدوية فعالية كدواء وحيد هو الأدريناميسين Doxorubicin ومعدل الاستجابة ١٥ - ٣٥٪ ويتناسب هذا المعدل طردياً مع الجرعة الدوائية التي تتراوح ما بين ٦٠ و ٧٠ مغ/م^٢ كل ٣ أسابيع ومعدل الاستجابة أفضل من إعطائه بجرعة أقل من ٥٠ مغ/م^٢ .

الدواء الثاني هو الـ DTIC (Dacarbazine) معدل الاستجابة ١٦٪ وهو فعال خاصة في معالجة الغرن العضلي الأملس .

الافوسفاميد ifosfamide أثبت فعالية في المرضى المعالجين سابقاً بالأدريناميسين وجرعته الدوائية هي ٥ غ/م^٢ .

وهناك عدة أدوية أخرى تم اختبارها إلا أنه لم يحقق أي منها معدل استجابة أعلى من ٢٠٪ (ماعداً دواء carminamycin) .

٢- " المشاركات الدوائية الحاسوبية على الأدريناميسين :

لوحظ أن إضافة الـ DTIC إلى الأدريناميسين يزيد من معدل الاستجابة (المشاركة AD) كما لوحظ أن هذا المعدل لا يختلف إذا أعطيت المشاركة بالحقن الوريدي أو بالثريب الوريدي المستمر continuous infusion ولكن الطريقة الأخيرة أقل سمية .

ومن المشاركات الأخرى المشاركة CYVADIC والمشاركة IA (فوسفاميد + أدريناميسين) المرافقة مع معدل استجابة أعلى من ٣٥٪ وعند إضافة الـ DTIC (المشاركة IAD) يصبح معدل الاستجابة ٥٠٪ .

من المشاركات الحاقية على الافوسفاميد ifosamide نذكر أيضاً المشاركة ماينيه
وبين الأكتينومايسين والفنكريستين وال Etoposide (VP16) ومعدل الاستجابة في هذه
الحالة يتراوح ماين ٥٤ و ٩٤٪
أما أعلى معدل استجابة فتلقد لوحظ في المشاركة ماين الأديرياميسين بجرعة
٧٠مغ/م^٢ وال DTIC بجرعة ١ غ/م^٢ مجزأة على ٤ أيام .
عند فشل المعالجة بالأديرياميسين أو بالمشاركات الحاقية عليه يمكن في هذه
الحالة استخدام دواء الافوسفاميد ifosamide .

المعالجة الكيميائية لأمراض الدم الخبيثة

chemo therapy of Hematologic Malignancies

٦- داء هودجكين Hodgkin's disease :

لاتزال المعالجة الشعاعية هي المعالجة الأساسية للمراحل المبكرة (مرحلة أولى A

و B والمرحلة الثانية A) .

المرحلة المتقدمة (مرحلة ثالثة B و المرحلة الرابعة) تعالج بالمعالجة الكيميائية ما بين الحالتين السابقتين هناك المرحلة الثانية B والمرحلة الثالثة A (STII B و STII A) حيث يمكن أن نحقق نتائج مرضية بالمعالجة الشعاعية أو الكيميائية أو بالمشاركة ما بينهما .

بالنسبة لفتح البطن الاستقصائي لوحظ أن ٣٠ ٪ من المرضى قد يحتاجون لهذا الاستقصاء فيما عدا المرضى الذين تقرر معالجتهم كيميائياً دون النظر للموجودات الناجمة من فتح البطن وفي هذه الحالة يمكن إجراء التصوير الطبقي المبرمج C.T.Scan أو تصوير الأوعية اللمفاوية Lympho gram أو الرنان (MRI) لتقييم مدى انتشار المرض وبعض الباحثين يفضلون استخدام الأمواج فوق الصوتية أو الدراسة بالغاليوم وخاصة لدراسة المنصف Mediastinum .

- خزعة العظم والنقي Bone Marrow biopsy مستطبة في جميع الحالات وعند كونها إيجابية يلقى فتح البطن الاستقصائي .

- عوامل الانتذار السيء :

- ١ - كبر حجم الورم ٢ - الأعراض الجهازية ٣ - إصابة الذكور خاصة أقل من ٦٠ سنة ٤ - النوع النسيجي (فقدان اللمفاويات Lymphocyte depletion ٥ - النكس ٦ - عدم استمرار الهجوم التام لأكثر من ١٢ شهر .
- المرحلة الأولى والثانية (stI و stII) تعالج شعاعياً ولكن الصعوبة تكمن بوجود

الكتلة المنصفية الكبيرة ويفضل معظم الأطباء وفي هذه الحالة اعطاء المعالجة الكيميائية لتصغير حجم الكتلة المنصفية وبالتالي تصغير الساحة العلاجية عند اعطاء المعالجة الشعاعية فيما بعد للاقلال من الاختلاطات المترافقة مع الساحات الشعاعية الكبيرة . وعادة مانعطي المشاركة MOPP + ABVD قبل المعالجة الشعاعية .

بالنسبة للمرحلة الثالثة والرابعة (st III - IV) فعلاجها الأساسي كيميائياً وأول المشاركات المستعملة MOPP ولم تكن نتائجها مرضية من ناحية دوام المجهوم التام كما في المشاركات COPP و MVPP (فنبلاستين) .

ثم قامت بعد ذلك عدة محاولات لاييجاد مشاركات أكثر فعالية من MOPP وفعالة عند حدوث المقاومة الدوائية وأفضل هذه المشاركات هي ABVD التي وصفت لأول مرة عام ١٩٧٥ والمشاركة SCAB (streptozotocin + CCNU + أدرياميسين + بليومايسين) التي وصفت عام ١٩٧٧ .

من المشاركات الأخرى التي حققت هجوعاً تاماً أكثر من ٢٥٪ هي المشاركة BCPVP (بليومايسين + CCNU + فنبلاستين + بروكاربازين + بريدنيزون) والمشاركة B-CAVb (بليومايسين + CCNU + أدرياميسين + فنبلاستين) .

لقد بينت الدراسات على أن فعالية المشاركة MOPP والمشاركة ABVD متعادلة ولكن كلا المشاركتين لاتترافق بمعدل استجابة أكثر من ٢٠ - ٣٠٪ عند حدوث النكس لذلك تم التفكير باعطائهم بشكل متناوب ABVD/ MOPP أو بشكل متعاقب حتى نطيل مدة المجهوم التام الا ان أكثر من نصف هؤلاء المرضى سوف يتعرض للنكس لذلك تم تكيف الجهود لاييجاد أنظمة علاجية منقذة (salvage) . يفضل بعض الباحثين اعطاء المعالجة الشعاعية عند عدم حدوث المجهوم التام بالمعالجة الكيميائية .

إذا حدث النكس بعد عام من حدوث المجهوم التام يمكن اعطاء نفس النظام العلاجي المستخدم سابقاً ويمكن أن يؤدي للهجوع لفترة طويلة .

يلجأ بعض المعاهد للمعالجة بالانترلو كين (2 - interleukin) أو بعوامل النمو GM - CSF وقد تتم المعالجة بواسطة الأضداد الموسومة مثل Polyclonal Yttrium . antifertin

يمكن اللجوء أيضاً للمعالجة الكيميائية التحريية مثل استخدام Fludarabine وعامل التمثوت الورمي Tumor necrosis Factor هناك بعض الأنظمة العلاجية لاتزال قيد الدراسة مثل EVA (VP16 + فنبلاستين + أدرياميسين) و ProMACE (سيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + VP16 + بيردينزون + مثيوتريكمات) والمشاركة VIC (CCNC + ifosfamide + velban) .

بالرغم من كل هذه المشاركات إلا أنه يبقى زرع نقي العظم هو العلاج الأفضل والمشاركة التي تعطى قبل عملية الزرع هي CBV (سيكلوفوسفاميد + BCNU + VP16) أو BEAC (VP16 + BCNU + سيكلوفوسفاميد + ستياراين) أو يستعمل السيلكوفوسفاميد لوحده مع تشعيع كامل الجسم .
الخطوط العاملة للمعالجة :

١ - المرحلة الأولى A والمرحلة الثانية A (STIA and STII A) :

تعالج شعاعياً وفق (مانتيل + عقد حول الأبرور أو مايسى بتشعيع العقد تحت التام subtotal nodal irradiation وفي بعض حالات الإصابة تحت الحجاب تتم المعالجة وفق Y المقلوبة بالنسبة للمرحلة الأولى وتشعيع العقد التام total Nodal irradiation للمرحلة الثانية .

٢ - المرحلة الثانية مع كتلة منصفية كبيرة :

بالرغم من امكانية المعالجة الشعاعية إلا أن معظم الأطباء يفضل اعطاء للعلاج الكيميائية أولاً (٤ - ٦ أشواط) ثم تعطى المعالجة الشعاعية (تشعيع العقد تحت التام) .

٣ - المرحلة الأولى B والثانية B (stBI - stII B) :

إن وجود الأعراض السريرية يزيد من معدل النكس بعد المعالجة الشعاعية وفي هذه الحالة يمكن انقاذ المريض باعطاء المعالجة الكيميائية .

٤ - المرحلة الثالثة A (stIII A) :

يمكن أن يحدث المجموع بواسطة المعالجة الشعاعية أو المعالجة الكيميائية أو بمشاركة الأسلوبين .

· إذا كان المرض محدوداً في العقد اللمفاوية لأعلى البطن (stage III A1) فإن نتيجة المعالجة هي نفسها للمرحلة الثانية A أما إصابة العقد البطنية السفلية أو الحرقفية (st III A2) فتحتاج لمعالجة اضافية ومعظم الأطباء يفضلون إعطاء المعالجة الكيميائية مع أو بدون المعالجة الشعاعية مع ازدياد امكانية حدوث ابيضاض الدم في هذه المشاركة لذلك يفضل تجنب استخدام العوامل للقلونة مع المساحات الواسعة والممتدة .

. EXTENDED FIELD

٥ - المرحلة الثالثة B والرابعة :

تعالج بالمشاركات النواتية وتشجع الدراسات المبداية اعطاء المعالجة الشعاعية على الإصابة البدئية .

٦ - لمفوما لا هودجكين non HodgKin's Lymphoma

إن مبادئ التصنيف staging للحالات المشخصة حديثاً هي نفس المبادئ المطبقة في داء هودجكين ويجب أن يتم تحديد درجة انتشار الورم قبل البدء بالمعالجة .
الفرق الأساسي ما بين داء هودجكين والمفوما هو ان الإصابة خارج العقد شائعة في المفوما ونادرة في داء هودجكين وحدثت الإصابة العصبية المركزية في المفوما وخاصة إذا كانت خزعة العظم والنقي ايجابية .

٨٠ - ٩٠ ٪ من الحالات تشخص بمراحل متقدمة (مرحلة ثالثة ورابعة) .

إن تصوير الأوعية اللمفاوية Bipodal Lymph angio gram استقصاء ضروري في

اللمفوما ولكن نظراً لشيوع إصابة الأحشاء ، والعقد المساريقية فإن التصوير الطبقي
المدمج C.Tscan أكثر أهمية من تصوير الأوعية اللمفاوية .

عوامل الانتثار في اللمفوما أقل وضوحاً من داء هودجكن ولكنها تشمل :
النوع النسيجي - امتداد المرض - وجود أو غياب الأعراض الجهازية الحالية العامة -
وجود أو غياب الورم الكبير Biulky disease .

Working Formulation	Kiel equivalent or related terms
<u>Low grade</u>	
A . Malignant lymphoma	
Small lymphocytic	
consistent with CLL	ML lymphocytic , CLL
plasmacytoid	ML lymphoplasmacytic / lymphoplasmacytoid
B . Malignant lymphoma , follicular	
Predominantly small cleaved cell	
diffuse areas	
sclerosis	ML centroblastic - centrocytic (small) ,
C . Malignant lymphoma , follicular	follicular ± diffuse
Mixed , small cleaved and large cell	
diffuse areas	
sclerosis	
<u>Intermediate grade</u>	
D . Malignant lymphoma , follicular	
Predominantly large cell	
diffuse areas	ML centroblastic - centrocytic (large) ,
	follicular± diffuse
E . Malignant lymphoma , diffuse	
Small cleaved cell	
sclerosis	ML centrocytic (small)
F . Malignant lymphoma , diffuse	
Mixed , small and large cell	ML centroblastic - centrocytic (small) , diffuse
sclerosis	ML lymphoplasmacytic/ - cytioid ,
epithelioid cell component	polymorpgic
G . Malignant lymphoma , diffuse	
Large cell	
cleaved cell	ML centroblastic - centrocytic (large) , diffuse
noncleaved cell	ML centrocytic (large)
sclerosis	ML centroblastic
<u>High grade</u>	
H . Malignant lymphoma	
Large cell	ML immunoblastic
plasmacytoid	
clear cell	

polymorphous	T-zone lymphoma.
epithelioid cell component	Lymphoepithelioid cell lymphoma
I. Malignant lymphoma	
Lymphoblastic	
convoluted cell	ML lymphoblastic , convoluted cell type
nonconvoluted cell	ML lymphoblastic, unclassified
J. Malignat lymphoma	
Small noncleavev cell	
Burkitt s	ML lymphoblastic, Burkitt type and other B-
follicular areas	lymphoblastic
Miscellaneous	
Composite	-
Mycosis fungoides	Mycosis fugoides
Histiocytic	-
Extramedullary plasmacytoma	ML plasmacytic
Unclassifiable	-
Other	-

جدول رقم (٩) تصنيف المفومات وفق نظام (Kiel) ونظام **Working Formulation**

- المرض للموضع localized Disease :

على الرغم من شيوع المرض المنتشر في العقد إلا أن ١٠ - ٢٠٪ من الحالات يكون المرض فيها من المرحلة الأولى والثانية وفيما عدا التوضعات البدئية خارج العقد (المعدة - الدرق - الامعاء - العظم) فإن للمعالجة الشعاعية لهذه المرحلة يمكن أن تكون كافية إلا أن النكس شائع وفي مناطق بعيدة وتم الحصول على نتائج أفضل في المعالجة الكيميائية بمفردها أو بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية ويتم حالياً المقارنة ما بين اعطاء النظام العلاجي CHOP (سيلكوفوسفاميد + أدرياميسين + فنكستين + بريدنيزون) لثمانية أشواط متتالية وما بين اعطاء ٣ اشواط ثم اعطاء للمعالجة الشعاعية بمساحات محدودة involved feild .

في الحالات النسيجية المفضلة يمكن أن تكون المعالجة الشعاعية كافية عند كون المرض في المرحلة الأولى أو الثانية .

- المرض المتقدم (الحالات المفضلة نسيجياً) Advanced Disease (Favorable Histology) :
وهي الحالات التي تكون نسيجياً من النوع قليلة الخبت Low - grade والاسلوب
المتبع في علاجها هو نفس أسلوب معالجة ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن أي أن
المعالجة لاتعطى إلا إذا كان هناك زيادة في حجم العقد اللمفاوية وانخفاض في تعداد
الدم العام وحدوث الأحماج بشكل متكرر مع انخفاض الغاما غلوبولين في المصل .
ولقد جرت عدة دراسات لاجيجاد النظام العلاجي المناسب الذي يرافق بنسبة
عالية من المجهوع التام والشفاء من هذه الأنظمة MOPP - C (سيلكوفوسفاميد +
فنكرستين + بروتوكاربازين + بريندينزون) والنظام العلاجي CHOP وهناك أنظمة
علاجية شديدة أكثر فعالية مثل BACOD - m (مشو تركسات + بليومايسين +
أدريامايسين + سيلكوفوسفاميد + فنكرستين + ديكساميثازون) .

ويتم حديثاً مشاركة المعالجة الكيميائية مع معدلات الاستجابة الحيوية biological
Response Modifiers وخاصة الانترفرون ألفا (كمعالجة صيانة) إلا أن هذه المعالجة
لاتزال قيد البحث ولايستطب استخدامها سريراً حتى ظهور نتائج الدراسات
المختلفة لذلك يمكن أن نقول أن المعالجة في هذه الحالة إما بدواء وحيد أو بالمشاركة
COP مع أو بدون المعالجة الشعاعية بجرعات منخفضة .

- المرض المتقدم (غير المفضل نسيجياً) Advanced disease (unFavorable Histology)
معظم الحالات تكون من هذا النوع سواءً بالمرحلة الثالثة أو الرابعة ونسيجياً من
نوع اللغموما متوسطة أو عالية الخبت .

أكثر الأنظمة العلاجية شيوعاً هو CHOP والنظام العلاجي (BLAM - COP
(سيلكوفوسفاميد + فنكرستين + أدريامايسين + بريندينزون + بروتوكاربازين +
بليومايسين)

والمشاركة BACOD - m و M-BACOD و cytaBOM - promACE (سيلكوفوسفاميد +
أدريامايسين + VP16 + بريندينزون + سيتاراين + بليوماستين + فنكرستين +

ميثوتركسات مع Leucovorin) في حال حدوث النكس بعد العلاج بأحد هذه
الانظمة يمكن اجراء زرع نقي عظم او استخدام معدلات الاستجابة الحيوية أو
الانظمة العلاجية البديلة مثل BBVP-M (BCNu + بليومايسين + VP16 + بريدنيزون
+ ميثوتركسات) أو FAMP- HU (Flu darabine + Hydroxyurea) أو ara /Hu
(سينتارين + هيلوركسي يوريا) أو VAD (فنكروستين + أدريامايسين +
ديكساميثازون) .

الخلاصة : اللمفوما قليلة الخبيث نسيجياً والموضوعة لعلاج إما شعاعياً أو بالمعالجة
الكيميائية أما الحالات المتقدمة فتعالج معالجة ملطفة وعلى الرغم من أن هناك أبحاث
عديدة لدراسة المعالجة المكثفة ونتائجها .

اللمفوما عالية ومتوسطة الخبيث تعالج إما ب النظام العلاجي CHOP أو بالانظمة
الاعرى المكثفة وفي حال عدم تحمل الانتراسيكلين فيعالج المرضى بأحد النظامين
COMLA (سيكلوفوسفاميد + فنكروستين + ميثوتركسات + arac + Leucovorin) أو
النظام COPP

اللمفوما البدية في الجهاز العصبي تشكل ٢٪ من كل أورام الدماغ و٢٪ من كل
اللمفوما وهي أكثر شيوعاً عند مرضى نقص المناعة (AIDS) الغالبية العظمى
تستجيب للمعالجة الشعاعية أو المعالجة الكيميائية .

٣ - ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) (Acute Myelogenous Leukemia) :

وهدف المعالجة هو إزالة الخلايا الابيضاضية وإعادة الخلايا الدموية الطبيعية ويمكن تحقيق ذلك بالمعالجة الكيميائية المنقصة للخلايا cytoreductive chemo therapy وأكثر الأدوية استخداماً هي للمشاركة ما بين السيتاراين cytarabin (ara-c) مع الانتراسيكلين ثم تعطى للمعالجة التالية للمحجوع وهي معالجة التكثيف consolidation ومعالجة الصيانة Maintenance يقسم التصنيف الفرنسي - الأمريكي - البريطاني French American - British classification - ابيضاض الدم النقوي الحاد الى ثلاثة أنواع:

M1 - M3 : وتكون الخلية الورمية من نوع الحبيبي Granulocyte .

M4 : ابيضاض الدم النقوي بالخلايا وحيدة النوى الحاد Acute Monocytic Leukemia .
Leukemia

M5 : ابيضاض دم بخلايا وحيدة النوى Acute Monocytic Leukemia .

M6 : ابيضاض دم بالخلايا الحمراء Erythro Leukemia .

M7 : ابيضاض بأرومة النواغات Acute Megakaryoblastic Leukemia

وأضيف لهذا التصنيف MO ويتميز بوجود أرومة الخلية النقوية Myeloblast غير النشطة كيميائياً ولكن يمكن أن يلاحظ وجود الـ peroxidase أو الـ Myeloid anti gen على سطح الخلية ويدعى هذا النوع ابيضاض الدم النقوي الحاد قليل التميز Minimal differentiated A . M . L

إن اكتشاف السيتوزين cytosinribinoside في عام 1960 كان أهم تطور في معالجة ابيضاض الدم النقوي الحاد حيث يعتبر الدواء الأكثر فعالية . الجرعة تتراوح بين ١٠٠ - ٢٠٠ مغ/م^٢ يوميا تريب وريدي لمدة ١ - ٢ ساعة أو بتثريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة على ٥ - ١٠ أيام .

يمكن إضافة الأدريناميسين أو Daunorubicin بجرعة ٤٥ - ٧٠ مغ/م^٢ على ثلاثة أيام متتالية ويمكن أن يحدث المحجوع التام عند المرضى تحت سن الـ ٥٠ سنة بمعدل

٧٥٪ أما عند المرضى أكثر من ٦٠ سنة فإن حدوث المجموع التام صعب يتراوح ما بين ٣٥ و ٥٠٪ .

بعض الأدوية الأخرى التي يمكن استخدامها لاحداث المجموع الفكريستين - بيردينيزون - thioguanine - 6 - amsacrine - Etoposide و mitoxantrone .

يمكن اعطاء الستيرايدين بجرعة عالية (HD ara-c) ١ - ٣ غ / م / ٢ - ١٠ - ١٢ جرعة ولكنها طريقة قيد الدراسة ولم تصدر نتائجها النهائية .

- معالجة التكثيف « intensification » وهي اعطاء للمعالجة الكيميائية مع المجموع التام المستمر او تعطى بعد المجموع التام وهذه المعالجة هي عبارة عن شوطين من الستيرايدين (ara-c) بجرعة اعتيادية او شوط واحد بجرعة عالية .

يختلف AML عن ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد بعدم شروع اصابة الجهاز العصبي المركزي ولذلك فإن اعطاء المعالجة الوقائية بالحقن داخل السيساء غير مستطبة في AML

معدل المجموع التام ل ٥ سنوات بعد المعالجة الكيميائية بلغ ٢٥ - ٣٥٪ ولكن معدل النكس عالي يصل حتى ٧٥٪ مما يستوجب البحث عن العناصر الفعالة في معالجة النكس أو اجراء زرع نقي العظم ومن الادوية التي يتم اختبارها في معالجة النكس تذكر السيسيلاتين thioguanine - 6 - وال VP16 بجرعة عالية مع أوبلون السيسيلاتين وبالرغم من أن هناك نسبة لا بأس بها تدخل في المجموع لمرة ثانية إلا أن مدته قصيرة .

- عسر التسنج النقوي : Myelo Dysplasia .

وهي مرحلة ما قبل ابيضاض تعالج بشكل داعم بنقل الدم والصفائح و اعطاء الفيتامينات وحديثاً يتم استخدام عوامل النمو CSF - GM أو CSF - G مع الستيرايدين بجرعة نظامية أو عالية إلا أن نتائج هذه الطريقة لم تكن مرضية لذلك يكفى بالمعالجة الداعمة .

٤- ابيضاض الدم النقوي المزمن : chonic Myeloid Leukemia (CML)

يشكل ٢٥٪ من حالات الابيضاض التي تصيب البالغين والرجال اكثر اصابة من النساء . متوسط سن الإصابة ٤٥ - ٥٠ سنة .

أهم تطور طرأ على معالجة هذا النوع هو فهم النواحي الحيوية الجزيئية لصبغي فيلادلفيا حيث يحدث انتقال للمورثات ما بين الصبغي ٩ و ٢٢ وهذا التشوه يلاحظ أيضاً في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

المعالجة الفعالة للطور المزمن تتضمن استئصال الطحال - تشعيع الطحال دواء Busulfan أو hydroxyurea - المعالجة بالفوسفور المشع P22 نتائج هذه المعالجات المختلفة متساوية مع أرجحية لاستخدام الـ Busulfan لترافقه مع تحسن معدل الحياة . بالإضافة للمعالجات الاعتيادية السابقة هناك بعض التقارير تشير الى أن مشاركة استئصال الطحال مع السيتاراين و 6-thioguanin أو مع Lasporaginase قد تكون مفيدة في زيادة معدل الحياة . بعض المركز قد يلجأ لتشعيع الطحال مع اعطاء المشاركة COAP (سيكلوفوسفاميد + فنكر ستين + Daunorubicin) .

المعلومات السريرية الحديثة تدعم استخدام الانترفيرون وخاصة في الطور المزمن ونتائج هذه المعالجة قيد الدراسات المكثفة وأخيراً فإن الأضواء تسلط في الوقت الحاضر على زرع نقي العظم كمعالجة لكل من الطور المزمن والحاد .

٥- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن (CLL) Chronic Lymphocytic Leukemia

على الرغم من كون هذا النوع من أشيع الابيضاضات التي تصيب البالغين إلا أن معالجة هذا المرضي تتطور ببطء . وذلك لسببين الأول نقص في الأدوية الفعالة والثاني وهو الأكثر أهمية عدم معرفة طبيعة هذا المرض كما لوحظ أنه بالرغم من أن معدل الاستجابة للعلاجات المختلفة عالياً إلا أن حدوث الهجوع التام غير شائع ولا يوجد تحسن في معدل الحياة .

تعطى المعالجة في CLL للسيطرة على الأعراض مثل انخفاض الغاما غلوبولين في المصل - الالتهابات المتكررة - فقر الدم ونقص الصفيحات - ارتفاع اللمفاويات وضخامة الطحال الشديدة .

المعالجة التقليدية تكون باستخدام دواء وحيد من العوامل المقلونة al Kylating agents أو عدة أدوية من هذه المجموعة مع أو بدون الستيرويدات القشرية Corticosteroids ومن المشاركات المستخدمة نذكر CVP (سيكلوفوسفاميد + فنكريستين + بريدنيزون) والمشاركة CHOP — MOPP والنظام العلاجي M2 (فنكريستين + BCNU + سيلكوفوسفاميد + ميليفالان + بريدنيزون) .

يمكن إعطاء المعالجة الشعاعية بأساليب مختلفة منها المعالجة بالفوسفور المشع P22- التشعيع بساحات محدودة involved Feild — تشعيع الطحال — تشعيع كامل الجسم Totalbody irradiation إلا أن هذه الأساليب لم تساهم في تحسن معدل الحياة ولكنها كانت فعالة كمعالجة ملطفة .

ويتم حديثاً في دراسات سريرية المقارنة ما بين إعطاء دواء وحيد من العوامل المقلونة وما بين إعطاء دواء Fludarabine مع الازتافرون أو الازتولوكين .

٦- ابيضاض الدم ذو الخلايا المشعرة Hairy cell Leukemia

وصف هذا النوع لأول مرة عام ١٩٥٨ والصورة السريرية له تتشابه ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن ولكن معظم المرضى عند وضع التشخيص يعانون من الأعراض مثل ضخامة متوسطة الى شديدة في الطحال مع أوبدون الضخامة الكبدية أو من ضخامات عقدية متعددة أما الميزة الثانية فهي وجود نقص الخلايا الشامل المرافق مع وجود الخلايا المشعرة وتكون في معظم الحالات من نوع B على الرغم من وصف بعض الحالات من النوع خلايا T .

العلاج في السابق كان يعتمد على المراقبة واستئصال الطحال أما الاستجابة للعوامل المقلونة فهي ضئيلة وعند اكتشاف دواء deoxycoformycin أصبح بالإمكان أحداث الهجوع التام بسهولة ويمكن أيضاً أحداث الهجوع بواسطة الانترفيرون ويتم حديثاً المقارنة ما بين هذين الدوائين مع أو بدون استئصال الطحال .

٧- ابيضاض الدم للمفاوي الحاد (ALL) Acute Lymphocytic Leukemia

يشكل ٢٠٪ من حالات الابيضاض عند البالغين و ٩٠٪ من حالات الابيضاض عند الأطفال .

٨٠٪ من الحالات تنشأ من الخلايا B وتترافق بارتفاع Common All antigen (CALLA) و ١٠ - ٢٠٪ من الحالات تنشأ من الخلايا T وتترافق بارتفاع T cell antigen وهناك عدد قليل من الحالات ليس لها صفات الخلايا B أو الخلايا T وتدعى null ALL يصنف ALL وفقاً لتصنف French - American - British واعتماداً على شكل الخلية إلى L1 - L2 و L3 .

L1 : أشيع الأشكال عند الأطفال وتكون الخلية فيه صغيرة
L2 : أشيع الأشكال عند البالغين وتكون الخلية فيه متعددة الأشكال Pleomorphic Lymphoblast أما L3 فخللاها تشابه خلية لمفوما بوركيت يترافق هذا النوع بوجود صبغي فيلادلفيا في ٢٥٪ من الحالات .

عوامل الانتثار عند البالغين والأطفال تتضمن : السن - تعداد الكريات البيض - التشوه في الصبغيات - الجنس - العرق - إصابة الجهاز العصبي المركزي والنوع المناعي immunphenotype وهذه العوامل تحدد ديمومة المهجوع التام ومعدل الحياة وليس لها أي فائدة في تحديد معدل الاستجابة للمعالجة .

المعالجة تتضمن أحداث المهجوع induction وتسم باعطاء الفينكريستين مع الانتراسيكلين والبريدنيزون وقد يستخدم عند الأطفال دواء L - Asparaginase مع الانتراسيكلين حيث يزداد معدل المهجوع التام وتزداد مدته .

من الأدوية الأخرى التي يمكن استخدامها نذكر الميكلوفوسفاميد - الميتوتركسات ، VP16 (Etoposide) - سيتارابين و VM 26 إن وجود أحد العوامل الانذارية التالية يضع الطفل في الزمرة المعرضة للخطر High Risk .

١ - العمر أكثر من ١٠ سنوات أو الرضع

٢ - تعداد الكريات البيض أكثر من 10×50^9 /لتر

٣ - الاضطرابات الصيفية أو وجود CALL antigen

إن التطور الهام في معالجة ALL هو اعطاء المعالجة التالية للهجوع Postremission therapy التي تكون في الزمرة قليلة الخطر باعطاء دواء Mercaptopurine - 6 يومياً والمثيوتريكسات اسبوعياً مع المعالجة الوقائية للجملعة العصبية المركزية (حقن المثيوتريكسات داخل السيساء + تشعيع القحف) .

بالنسبة للزمرة المعرضة للخطر فإن هذه المعالجة تشمل اعطاء المشاركات الدوائية المستعمدة في احداث الهجوع كمعالجة تكثيف ثم تعطى معالجة الصيانة كما في السابق . المعالجة التالية للهجوع عند البالغين لم يتفق عليها حتى الان فبعض التقارير في نهاية الثمانينات تشير إلى استخدام اليرتوكول L10/L10M حيث أشارت الدراسة التي أجريت من قبل المجموعة الجنوبية الغربية للارام *south wetren oncology Group* أن استخدام اليرتوكول L10 OM يمكن أن يرافق معدل الهجوع التام ٦٨٪ ويستمر هذا الهجوع وسطياً لمدة ٢٣ شهر ومعدل الحياة الوسطي ١٨ شهر والمهم في هذه الدراسة أن ٣٥٪ من المرضى فقط الذين تزيد أعمارهم على ٥٠ سنة دخلوا في الهجوع التام ولذلك فالانتذار أفضل عند المرضى تحت سن الـ ٥٠ سنة وإذا كان تعداد البيض عند التشخيص أقل من 10×15^9 /لتر يكون الانتذار أفضل أيضاً .

إن المشكلة في حلول النكس حيث يصعب في هذه الحالة تحقيق نتائج جيدة بالمعالجات المختلفة إلا أن حلول النكس خارج النقي (الخصية - الجهاز العصبي المركزي) يمكن في هذه الحالة أن يحدث الشفاء وتبقى المشكلة الخطيرة هو النكس في النقي .

الأدوية التي يمكن استخدامها في النكس هي المثيوتريكسات بجرعة عالية السيتاراين arac بجرعة عالية - idarubicin - mitoxantrone وعادة ما يحدث الهجوع للمرة الثانية ولكن لفوة قصيرة والتقارير تشير إلى أن مشاركة السيتاراين بجرعة عالية مع

دواء amasacrine يمكن أن تتوافق معدل للهجوع التام أعلى من ٧٥٪ وهي نتائج مشجعة ومن النتائج المبشرة بالامل هي نتائج اجراء زرع نقي العظم ولايزال غير معروف حتى الآن هل يجرى الزرع في فترة الهجوع الأولى أو بعد حلول الهجوع للمرة الثانية وهو نفس السؤال المطروح بالنسبة لايضاض الدم النقوي الحاد .

٨ - الاضطرابات التكاثرية في نقي العظم Myeloproliferative Disorders

أ - تليف النقي الذاتي idiopathic Myelo Fibrosis

يدعى أيضاً agnogenic Myeloid Metaplasia وقد يتظاهر بأحد الأعراض التالية :
الألم العظمي - نقص الوزن - التعب العام - الألم البطني وضخامة الطحال المرطلة .
فقر الدم من أحد التظاهرات الهامة وقد ينجم عن نقص تصنيع في نقي العظم أو
عن زيادة نشاط الطحال .

اللطاخة الدموية تبدي وجود اختلاف شديد في الكريات الحمر anisocytosis
وتشوه فيها Poikilocytosis مع وجود أرومات للكريات البيض والحمر Leuko
Erythroblasts .

تعداد الكريات البيض يكون عادة أقل من 50×10^9 /لتر ويمكن أن تشاهد
كريات بيضاء غير ناضجة immature .

يتم تميزه عن ابيضاض الدم النقوي المزمن بكون الفوسفاتاز القلوية دافع الكريمة
البيضاء طبيعية بالنسبة لتعداد الصفيحات فيمكن أن يكون منخفضاً أو طبيعياً ويشير
بزل نقي العظم لوجود التليف Fibrosis .

لا توجد معالجة نوعية ويمكن اجراء نقل كريات حمراء أو الصفيحات عند
اللزوم وقد يفيد الاندروجين في بعض الحالات .

تشير بعض التقارير إلى فائدة استخدام المعالجة الكيميائية أو المعالجة الشعاعية
على الطحال المرطل وقد يستطع استئصال الطحال خاصة إذا أصبح مؤلماً .

ب - زيادة الصفيحات الأساسية Essential Thrombocythemia :

ويتميز بارتفاع الصفيحات أكثر من 600×10^9 /لتر وزيادة النسوات
Megakaryocyte في نقي العظم وتتميز عن احمرار الدم بأن الكريات الحمر طبيعية
وغياب صبغي فيلادلفيا .

الأعراض إذا وجدت غير نوعية مثل الضعف العام - الصداع - الحساس

واضطرابات بصرية مع ضخامة الطحال . في ٥٠٪ من الحالات للعلاج تكون بالفوسفور المشع P32 ويمكن اعطاء الهيدروكسي يوريا وحديثاً يتم اعطاء الدواء الجديد anagrelide الذي يؤثر على الصفائح دون أن يؤثر على الكريات البيض أو الحمراء .

جـ - حمى الدم Polycy themia Vera

يتميز بفرط التنسج hyperplasia لجميع عناصر نقي العظم إلا أنه يتظاهر سريرياً باضطراب في كتلة الكريات الحمر .

الأعراض غير نوعية كالصداع - الضعف العام - الحكة والدوار - اضطرابات بصرية والتعاس ويمكن أن يحس الطحال في ثلثي المرضى . مخبرياً يلاحظ زيادة تعداد الكريات الحمر وقد يزداد تعداد الكريات البيض والصفائح .

المعالجة تكون بالفصادة المتكررة حتى يصبح الهيماتوكريت ٤٠ - ٤٢٪ ثم يوضع المريض بعد ذلك تحت المراقبة .

يمكن أن يعالج بالفوسفور المشع P32 أو بالهيدروكسي يوريا .

الداء النقوي العديد Multiple Myeloma

إن اكتشاف العوامل المقلونة في الستينات من القرن العشرين كان له دوراً كبيراً في تطوير علاج الداء النقوي العديد وساهم في ذلك أيضاً فهم بعض الآليات الفيزيولوجية المرضية لهذا المرض فمثلاً إفراز الخلية الورمية للانزولوكين 1 وللمفوتوكسين Lymphotoxin ولعامل التمثوت الخلوي Tumor Necrosis يعتبر السبب المعقول لحدوث الألم العظمي وآفات العظم الانحلالية وارتفاع كلس المصل وبالتالي فإن تصحيح هذا الارتفاع يعتمد على الاستعظام المبكر للمعالجة الكيميائية .

إن نقص المناعة المرافق يجعل المريض مستعداً للإصابة بالأحماج المختلفة كما أن استجابته لتتبع غير كافية وقصيرة الامد وذلك لانخفاض الغلوبولين المناعي immunoglobulins .

كما أن السلاسل الخفيفة Light chain تتمتع بتأثير سام على الكلية ولهذا فإن أحد التظاهرات السريرية لهذا المرض هو اضطراب وظيفة الانابيب الكلوية (فشل كلوي) الذي عادةً ما يظهر بعد حدوث التحفاف التالي للاسهال أو الاقياعات (سبب الفشل الكلوي هو ترسب بروتين بنس جونز Bence - JONSE) .

إن أكثر الانظمة العلاجية المتوفرة حديثاً قادرة على انقاص عدد الخلايا البلازمية الخبيثة عند غالبية المرضى إلا أنها غير قادرة على احداث الشفاء وقد يكون من المتوقع أن هذه المعالجة الكيميائية لاتؤثر على الخلايا الورمية الجذعية malignant stem cell كما أن فشل المعالجة قد يكون ناجماً عن المقاومة الدوائية البدئية أو المكتسبة للخلية الورمية.

عوامل الانذار : هي ١ - ارتفاع في مستوى B-2 microglobulin في المصل

٢ - مرحلة متقدمة من المرض High stage (مرحلة ثالثة)

- ٣ - وجود الفشل الكلوي
- ٤ - الاستجابة السريعة للمعالجة الكيميائية
- ٥ - السن المتقدم
- ٦ - انخفاض ألبومين المصل
- ٧ - الخلية الورمية من نوع أرومة الخلية البلازمية Plasmoblastic
- ٨ - إيجابية CALLA
- ٩ - ارتفاع الخميرة LDH في المصل
- ١٠ - إيجابية Multiple Myeloid antigen
- تصنيف الذاء النقري العديدي Staging of Multiple Myeloma
- الدرجة الأولى st I : وجود كل مايلي :
- الخصاب أقل من ١٠ غ
- كالكسيوم للمصل أقل من ١٢/مغ/مل
- لا يوجد آفة عظمية انحلالية أو وجود بؤرة انحلالية وحيدة
- COMPONENT IgG - m أقل من ٥ غ/مل أو IgA أقل من ٣ غ/مل .
- بروتين بنس جونسز في أقل ٤ غ في بول ٢٤ ساعة
- الدرجة الثانية st II : الموجودات ليست من موجودات الدرجة الأولى ولاالثالثة
- الدرجة الثالثة st III : وجود واحد أو أكثر من الموجودات التالية :
- الخصاب أقل من ٨,٥ غ .
- الكالكسيوم في المصل أعلى من ١٢ مغ/مل .
- آفات عظمية حالة متعددة ومتقدمة .
- IgG - m أكثر من ٧ غ/مل أو IgA < ٥ غ/مل .
- بروتين بنس جونسز في بول ٢٤ ساعة أكثر من ١٢ غ .

- المعالجة الكيميائية البدئية للداء النقوي العديد

Primary chemotherapy Regimens For Multiple Myeloma

إن اختيار النظام العلاجي الأساسي يعتبر من أهم المسائل التي لاتزال قيد المناقشة والجدال مع العلم أن المعالجة النظامية ومنذ فترة طويلة هي المشاركة ما بين المليفالان والبريدنيزون (MP) التي تترافق مع معدل استجابة يتراوح ما بين ٥٠ - ٦٠٪ ومعدل حياة وسطي ٣٠ - ٤٠ شهر .

ولقد أجريت عدة دراسات للمقارنة ما بين هذه المعالجة وبين المشاركات الدوائية لأربعة أو خمسة أدوية ولوحظ أن المعدل العالي للاستجابة توافقت مع المشاركات الدوائية وعند المرضى من المجموعة ذات الخطر العالي High Risk أو عند كون الورم من الدرجة الثالثة stIII ولسوء الحظ ورغم هذا المعدل العالي للاستجابة إلا أن الفائدة في إطالة معدل الحياة لم تلاحظ إلا في دراسة واحدة .

في الدراسة التي أجرتها المجموعة الجنوبية الغربية للأورام (SWOG) تم اختبار المشاركة VMCP (فنكرستين + مليفالان + سيكلوفوسفاميد + بريدنيزون) بالتناوب مع المشاركة VCAP (فنكرستين + سيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + بريدنيزون) أو إعطاء المشاركة VCMP لثلاثة أشواط ثم تتبع بـ ٣ أشواط من المشاركة VBAP (فنكرستين + BCNU + أدرياميسين + بريدنيزون) وبينت التقارير النهائية لهذه الدراسة أن هناك زيادة في معدل الحياة للمشاركات الدوائية مقارنة مع إعطاء المليفالان كنواء وحيد .

أخيراً يمكن القول أن المليفالان مع البريدنيزون هي المعالجة البدئية لمعظم حالات ورم النقي المتعدد ويجب أن يعطى للمليفالان على مدة فارغة لتحسين الامتصاص المعوي للدواء وبفضل إعطاؤه كل ٦ أسابيع لتمكين نقي العظم من الشفاء التام من التأثير السطخ للدواء وهذا يسمح بإعطاء جرعة أعلى من كل شوط ويجب أن نوضح أنه قد يعطى عدة جرعات قبل ظهور مؤشرات الاستجابة (كالتخفيض مستوى IgG -

M إلى ٥٠٪) وإذا حدث أن تطور المرض بعد اعطاء شولتين أو ثلاثة فإن هذا مظهر من مظاهر المقاومة الدوائية للنظام العلاجي المستخدم ويمكن معالجة هذه الحالات بالمشاركة CAD (فنكرستين + أدرياميسين + ديكساميثازون أو بجرعة عالية من الديكساميثازون التي تحتير أفضل فرصة لخلو الاستجابة .

في حال كون للمرض من الدرجة الثالثة st III أو أن هناك عوامل سوء الانتذار فإن المعالجة تكون إما وفق النظام العلاجي M2 أو المشاركة VMCP / VBAP .
- الانترفرون ألفا في معالجة الداء النقوي :

يمكن أن يؤدي الانترفرون ألفا عند المرضى غير المعالجين سابقاً إلى المحجوع في ثلث الحالات إلا أن معدل الحياة الوسطي في هذه الحالة أقل من المعالجة بالميلفالن أو بالمشاركات الدوائية .

جرعة الانترفرون هي ١٠ مليون وحدة يومياً لمدة ٧ أيام تكرر كل ٣ اسابيع وهناك عدة محاولات لمشاركة الانترفرون مع المعالجة الكيميائية الأساسية مثل المشاركة مع الميلفالن أو مع المشاركة VMCP ولوحظ زيادة معدل الاستجابة عند اضافة الانترفرون ولكن دون تأثير على معدل الحياة .

عند المرضى المعالجين سابقاً سواءً عند وجود مقاومة أو عند حدوث النكس فإن الانترفرون يمكن أن يطول من فترة المحجوع (كما أظهرت الدراسة الإيطالية) إذ لوحظ أن اعطاء الانترفرون بعد انتهاء المعالجة الكيميائية وجرعة تتراوح ما بين ٣ - ١٠ مليون وحدة / ٢م ٣ مرات اسبوعياً يمكن أن يطول من مدة المحجوع .
- معالجة الألم العظمي :

مركبات الـ Salicylate أو Acetaminophen بالمشاركة مع الكودائين يمكن أن تكون معالجة فعالة للألم كما يمكن السيطرة على الألم بالمعالجة الشعاعية إذا كان الألم موضعاً ويجب تجنب اعطاء ساحات علاجية كبيرة أو تكرار المعالجة للمطقة للألام العظمية .

- معالجة ارتفاع كلس المصل hyper calcemia :

في حالة الارتفاع المتوسط (أقل من ١٢ مغ/ مل) تكون المعالجة بالسوائل الوريدية ١٠٠ - ١٥٠ مل/ ساعة مع الملينات مثل Furosemide ويجب الانتباه عند كبار السن لمنع حدوث قصور القلب ويمكن اعطاء الستروئيدات القشرية (الريدنيزون بجرعة ١ - ١,٥ مغ / كغ) وتسحب تدريجياً بعد عودة الكلس لمستواه الطبيعي كما يمكن استعمال الكالسيتونين Calcitonin مع الستيروئيدات وجرعة ٢٠٠ - ٤٠٠ وحدة تحت الجلد أو عضلي كل ١٢ ساعة وهناك دواء آخر يمكن استخدامه في هذه الحالات هو Etidronate بجرعة ٧,٥ مغ/ كغ في ٢٥٠ مل سحوروم ملحي لمدة ٣ أيام وأخيراً Mitramycin المثبط للامتصاص العظمي لاستخدام لسعيته على الكمية .

- معالجة الفشل الكلوي Renal Failure

من أسبابه حدوثه في الداء النقري العديد ارتفاع كلس المصل - ارتفاع البولة الدموية (uremia) - الأحماج amyloidosis - فرط اللزوجة hyper viscosity أو السبب الرئيسي فهو بروتين بنس جوتر ذو التأثير السام على الكلية .
الفشل الكلوي الحاد عادةً ما يتظاهر بعد الإسهالات والقيحات المتكررة بسبب التحجفاف وقد يساهم في ذلك استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAJ) أو بعض المضادات الحيوية وكذلك استخدام الأدوية المستخدمة في تصوير الجهاز البولي الفلابل تجنب كل ما يسبق والحفاظ على كمية كافية من السوائل اليومية هو أهم خطوة في المعالجة .

الفشل الكلوي الناجم عن ارتفاع الكالسيوم عادةً ما يتراجع بعد اعطاء المعالجة المناسبة ويمكن اللجوء إلى الاماهة وقلونة البول وأحياناً لفسيل الكلية hemodialysis .

- معالجة الاختلالات العصبية

من الحالات الاسعافية انضغاط النخاع الشوكي بأفة خارج السحايا وفي هذه الحالة يستطب اجراء خزع الصفيحات ثم المعالجة الشعاعية هذا في حال كون المرض مجهولاً أما إذا كان المرض مشخصاً فإن المعالجة الشعاعية تعطى فور ظهور الاعراض (٤٥ غري) ويمكن أن تحدث اصابة حلف المقلة تؤدي للحفوظ وفي هذه الحالة تعطى المعالجة الشعاعية لتخفيف الضغط على العين المصابة .

الأورام الصلبة عند الأطفال Pediatric solid tumors

أولاً: ورم الأرومة العصبية Neuroblastoma

وهو من أشيع الأورام خارج القحف عند الأطفال تحت سن الـ ٥ سنوات ومن عوامل الانتثار الهامة هي سن الإصابة ومدى انتشار المرضي .
وأشهر التصنيف staging التي وضعت لهذا الورم هو تصنيف مجموعة الأورام عند الأطفال pediatric oncology Group (POG) ويتطلب التصنيف مجموعة من الاستقصاءات منها :

- مخبرياً : تعداد دم عام C . B . C - وظائف الكبد والكلية - معايرة الكاتيكول أمين في البول - بزل نقي عظم .

- شعاعياً : صورة صدر بالوضعين - ومضان عظام - طبقي مريمج للبطن والحوض وفيما يلي نستعرض تصنيف الـ POG :

- المرحلة IA : - الورم البطني : استئصال تام للورم مع أو بدون بقايا ورمية مجهرية
Microscopic Residual tumor
- العقد اللمفاوية غير مصابة

- الكبد غير مصاب

- المرحلة IB : - الورم البطني : استئصال مع بقايا ورمية عيانية

- العقد اللمفاوية والكبد غير مصابة

- المرحلة IC : - الورم البطني مستأصل بشكل تام أو غير تام

- العقد اللمفاوية : مصابة مجهرياً (غير ملتصقة بالورم)

- الكبد : غير مصاب

- المرحلة ID : إصابة الكبد - الجلد - العظام ونقي العظام

المعالجة :

- المرحلة A : ٩٠٪ من المصابين ودون النظر لعمر الطفل يتمثلون للشفاء بعد الاستئصال التام للورم ودون أي معالجة أخرى والمعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي غير مفضلة في هذه المجموعة .

- المرحلة B : الاستئصال التام للورم لا يمكن أن يكون موثقاً به أو لا يمكن تحقيقه ولذلك فإن المعالجة التالية للعمل الجراحي تهدف لازالة البقايا الورمية إما بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية أو كليهما وتشير مجموعة الأورام عند الأطفال (POG) بدراسة حديثة أنه يمكن السيطرة موضعياً على الورم بواسطة المعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي حيث تعطى المشاركة ماين السيلكوفوسفاميد والأدرياميسين .

السيلكوفوسفاميد بجرعة ١٥٠ مغ/م^٢ يومياً لمدة ٧ أيام والأدرياميسين بجرعة ٣٥ مغ/م^٢ وريدي في اليوم الثامن ويكرر كل ٣ - ٤ أسابيع وغالباً مايجدد المجموع التام عند معظم المرضى وإذا لم تحدث الاستجابة يمكن استخدام مشاركة أخرى هي السيسبلاتين مع VP16 (Etoposide) أو مع الـ VM26 (tinepeside) ثم تعطى المعالجة الشعاعية .

- المرحلة C : وهنا يلعب عمر الطفل دوراً هاماً من ناحية الانذار :
الأطفال الرضع (أقل من سنة) الانذار أفضل لديهم بكثير من الأطفال الأكبر سناً وتهدف المعالجة في هذه الحالة إلى السيطرة على البقايا الورمية أو الاقلال من حجم الورم غير القابل للاستئصال وتحويله لورم قابل للاستئصال بشكل تام وهذا يمكن تحقيقه بالمعالجة الكيميائية ولوحدها أو بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية ويمكن استخدام عدة أدوية فعالة في مشاركات مختلفة من هذه الأدوية :

السيلكوفوسفاميد - الأدرياميسين - السيسبلاتين - VP16 ومن للمشاركات نذكر المشاركة ماين السيسبلاتين بجرعة ٩٠ مغ/م^٢ في اليوم الأول و VM26 ١٠٠ مغ/م^٢ في اليوم الثالث تكرر كل ٣ أو ٤ أسابيع .

عند الأطفال الأكبر سنًا يمكن استخدام المشاركة ما بين أربعة أدوية من الأدوية المذكورة سابقاً مع التأكيد على أن تدبير هؤلاء الأطفال يتطلب تعاوناً قوياً بين كافة الاختصاصات (الجراحة - المعالجة الكيميائية - المعالجة الشعاعية) لتحقيق المصالح التامة

- المرحلة D : كما هو الحال في المرحلة C الانتظار افضل عند الأطفال الرضع ويمكن استخدام عدة مشاركات مثل OPEC (فنكرستين + سيكلوفوسفاميد + سيسبلاتين + VM26) أو OPEC - D حيث يضاف الأديرياميسين للمشاركة السابقة أو المشاركة MADDOC (الخردل الآزوتي + أديرياميسين + سيسبلاتين + فنكرستين + سيكلوفوسفاميد + DTIC)

كل هذه المشاركات يمكن أن تعطي استجابة رائعة إلا أن النتيجة تبقى سيئة وخاصة عند الأطفال الكبار .

في حال وجود اصابة ضاغطة على النخاع الشوكي فإن المعالجة تكون بمنزعة الصفيحات ثم المعالجة الشعاعية والانتظار عادةً جيد إلا أن اختلاطات المعالجة الشعاعية شديدة وخاصة تأثير نمو الطفل ولذلك يتم حديثاً اعطاء المعالجة الكيميائية ويمكن أن تكون هذه المعالجة هي البديلة عن المعالجة الشعاعية .

ثانياً : ورم ويلمز Wilm's tumor

ثاني أشيع أورام البطن عند الأطفال تحت سن الـ ١٥ سنة ولقد ساهم التطور في التقنيات الجراحية وفي المعالجة الشعاعية وادخال المشاركات الدوائية في زيادة معدل الحياة ومعدل الشفاء (أكثر من ثلثي المرضى يتمثلون للشفاء) ويعود هذا النجاح الرائع إلى التجارب السريرية المكثفة للدراسات الوطنية لورم ويلمز (NWTs) National wilm's tumor studies ثلاثة من هذه الدراسات حالياً ينتظر انتهاء الدراسة الرابعة التي بدأت في عام ١٩٨٧ .

من الناحية النسيجية هناك ثلاثة أنواع غير مفضلة نسيجياً (UH) un Favorable

Histology هي Clear cell Sarcoma و Rhabdoidsarcoma والورم اللامصنع anaplastic

يميل النوع الأول للانتقال للعظم أما النوع الثاني فيميل للانتقال للدماغ .

التصنيف Staging :

وسوف نستعرض تصنيف (N . W . T . S)

- المرحلة الاولى StI : الورم محدود في الكلية ومستأصل بشكل تام - سطح المحفظة الكلوية سليم ولم يتمزق الورم خلال العمل الجراحي أو قبله ، لا يوجد بقايا ورمية بعد الاستئصال .

- المرحلة الثانية stII : الورم يمتد خارج الكلية ولكن تم استئصاله بشكل تام (الورم يحتاج النسيج حول الكلية) - الأوعية الدموية خارج الكلية مرشحة بالورم أو حاوية على صمات ورمية - الورم تم خزعه قبل العمل الجراحي - لا يوجد بقايا ورمية بعد الاستئصال .

- المرحلة الثالثة st III : بقايا ورمية غير دموية في البطن وتشمل الحالات :
- إصابة العقد اللمفاوية (حول سرة الكلية - حول الأهر أو أبعاد من ذلك) .

- إصابة شديدة للبريتوان بواسطة الخلايا الورمية (تمزق الورم أثناء وقبل العمل الجراحي)

- انزراع الورم على سطح البريتوان
- بقايا ورمية عيانية أو مجهرية بعد الاستئصال الجراحي (كوجود إصابة مجهرية لحواف الاستئصال .

- الورم غير قابل للاستئصال لارتشاحه في الاعضاء المجاورة
- المرحلة الرابعة : st IV : نقاتل دموية بعيدة Distant Metastases (رئة - كبد - عظام - دماغ) .

- المرحلة الخامسة st V : إصابة ثنائية الجانب عند وضع التشخيص ويجب تصنيف

كل كلية على حدة .

إن المرحلة الأولى والثانية من الأنواع المفضلة نسيجياً لا تحتاج للمعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي وتعالج هاتين المرحلتين كيميائياً بالمشاركة ما بين الفنكرستين والاكيتنومايسين وذلك لزيادة معدل السيطرة المرضية .

- المرحلة الأولى : في الحالات المفضلة نسيجياً تعالج هذه المجموعة بالمشاركة ما بين الفنكرستين والاكيتنومايسين د لمدة ٦ أشهر للمعالجة الشعاعية غير مستطبة .

- المرحلة الثانية : تمديد المعالجة المذكورة سابقاً إلى ١٥ شهر

.. المرحلة الثالثة والرابعة : تعالج بمشاركة ثلاثة أدوية (فنكرستين + اكيتنومايسين د + أدرياميسين وإن اضافة السيكلوفوسفاميد لم يغير من النتائج ورغم هذه المعالجة الشديدة إلا أن أكثر من ثلث المرضى يتعرضون للنكس .
المعالجة للحالات غير المفضلة نسيجياً :

بالنسبة للمرحلة الأولى للمعالجة هي نفسها والنتائج متشابهة مع الحالات المفضلة نسيجياً .

أما في باقي المراحل فإن الانتار يكون سيئاً لذلك يتم اضافة السيكلوفوسفاميد إلى المشاركة الثلاثية المذكورة سابقاً (خاصة للمرحلة الثالثة والرابعة للحالات غير المفضلة نسيجياً .

الجدول التالي يلخص المعالجة الكيميائية للمراحل المختلفة وفقاً للدراسة (NWTs)

درجة الورم	تسجيلاً	النظام العلاجي
لمرحلة الأولى st I	مفضل تسجيلاً	فكرتين (VCR) اسبوعياً حتى الاسبوع العاشر ثم في اليوم الأول والخامس مع الـاكتينوميسين ٥ اكتينوميسين - ٥ (AMD يومياً ٥٠ كجم في الاسبوع صفر - ١٣ و ٢٤
لمرحلة الثانية stII	مفضل تسجيلاً	VCR اسبوعياً حتى الاسبوع العاشر ثم اسبوعياً ٦ جرعات في الاسبوع ١٥ - ٢٤ - ٢٢ - ٤٢ - ٥١ AMD يومياً ٥٠ كجم في الاسبوع صفر - ١٣ ٢٢ - ٢١ - ٤٠ - ٤٩ و ٥٨ .
رحلة الثالثة st III	مفضل تسجيلاً	VCR اسبوعياً حتى الاسبوع العاشر ثم في اليوم ١ و ٥ مع AMD يومياً ٥٠ كجم في الاسبوع صفر - ١٣ - ٢٦ - ٢٩ - ٥٢ و ٦٥ . أدرياميسين يومياً ٣٠ كجم في الاسبوع ٦ - ١٩ - ٣٢ - ٤٥ و ٥٨
حلة الرابعة st IV	مفضل تسجيلاً	نفس ماسبق مع اضافة السيكلوفوسفاميد في كل شوط مع AMD والأدرياميسين
حلة الخامسة st IV	غير مفضل تسجيلاً	نفس للمعالجة في المرحلة الرابعة

ثالثاً، الورن العضلي المخطط Rhabdomyosarcoma

أشيع أنواع الورن عند الأطفال واليافعان ويمكن أن يصيب الراس والعنق - خلف اليرتوان Retroperitoneal - الحوض والأطراف والتظاهرات السريرية تعتمد على موقع الإصابة

لقد ساهم التعاون الكبير ما بين الاختصاصات المختلفة (جراحة - أشعة معالجة كيميائية) في رفع معدل الحياة خلال العقدين الماضيين من ٢٠٪ الى ٦٥٪ .
وسائل التشخيص والتصنيف :

- ١ - الفحص السريري الدقيق لمعرفة حجم الورم ومدى انتشاره
- ٢ - الفحوص المخبرية : تعداد دم عام C . B . C - وظائف الكبد والكلى

٣ - الفحوص الشعاعية : صورة صدر بالوضعين - طبقي مبرمج C . T . scan للرنان MRI - ومضان العظام .

ونظراً لارتفاع معدل الإصابة للعقد اللمفاوية فإنه يجب تحري هذه العقد بالوسائل المختلفة ويجب أخذ عينات منها أثناء العمل الجراحي إن موقع الإصابة ضروري لتحديد الانتذار فأفات الحجاج تحمل انذاراً أفضل بينما الآفات المتوضعة خلف اليرتيوان والحوض والأطراف تحمل انذاراً سيئاً .
التصنيف staging

وسوف نستعرض تصنيف intergroup Rhabdo Myosarcoma study I . R . S
المجموعة الأولى Group I : الورم موضع - قابل للاستئصال التام (العقد اللمفاوية سليمة) .

الورم محنود بالعضو المصاب أو العضلات أو منشأ الإصابة .
المجموعة الثانية Group II : - الورم مستأصل بشكل تام مع بقايا مجهرية - لا يوجد إصابة للعقد اللمفاوية الناحية Regional Lymph Nodes
- الورم ينتشر للأعضاء المجاورة أو للعقد اللمفاوية ولكن يستأصل بشكل تام دون بقايا ورمية مجهرية .

- الورم كما في السابق ولكن يوجد بقايا مجهرية بعد الاستئصال الجراحي
المجموعة الثالثة Group III : استئصال غير تام للورم - أو أن الورم لا يستأصل ولكن يؤخذ منه عذرة فقط .

المجموعة الرابعة Group IV : نقائل بعيدة (رئة - كبد - عظام ، نقي العظام - دماغ)
المعالجة الكيميائية :

وتعطى في كل المراحل ولكافة الأنواع النسيجية مع تكييف للمعالجة للحالات ذات الانتذار السيء ويتم حديثاً استخدام عدة أدوية منها : الفنكريستين - السيكلوفوسفاميد - cyclophosphamide - الأدريناميسين - الأكينتينومايسين د -

السيمبلائين - Btoposide (VP16) وتعطى هذه الأدوية بمشاركات مختلفة .

- المجموعة الأولى GI : تعالج بعد العمل الجراحي بالمشاركة ما بين الفينكريستين (VCR)

والأكتينومايسين بـ (AMD) وإضافة المعالجة الشعاعية لانتفاخ من النتائج

- المجموعة الثانية GII : وتشارك للمعالجة الشعاعية مع المشاركة المذكورة سابقاً ولكن

تعطى هذه المشاركة لمدة سنة في هذه الحالة ومعدل الحياة بدون نكس لمدة سنتين

بصل حتى ٨٠٪ .

- المجموعة الثالثة والرابعة : المعالجة تكون مكثفة وبالمشاركة VAC (فنكريستين +

أكتينومايسين د + سيكلوفوسفاميد) أو بإعطاء الأدريناميسين بالتناوب مع المشاركة

VAC . والجندول التالي يبين المعالجة الكيميائية للمراحل المختلفة حسب الدراسة الثانية

للـ IRS

التصنيف staging	المعالجة treatment
المجموعة الأولى GI	فينكريستين VCR ٢مغ/م ^٢ أسبوعياً × ١٢ جرعة تبدأ من الأسبوع صفر أكتينومايسين د AMD ١٠٠مغ/كغ يومياً × ٣ أيام في الأسابيع صفر - ١٢ - ٢٤ - ٣٦ و ٤٨
المجموعة الثانية GII	VCR ٢مغ/م ^٢ أسبوعياً × ٦ أسابيع في الأسابيع ٣ - ١٢ - ٢١ - ٣٠ و ٣٩ AMD ١٠٠مغ/كغ يومياً × ٥ أيام في الأسابيع صفر - ٩ - ١٨ - ٢٧ و ٣٦ - ٤٥
المجموعة الثالثة والرابعة GIII - 6 IV	VCR ٢مغ/م ^٢ أسبوعياً × ١٢ جرعة تبدأ من الأسبوع صفر والمشاركة VAC في الأسابيع صفر و ١٢ ثم كل ٤ أسابيع لمدة ٢ سنة أو ADR - VAC (أدريناميسين) في الأسبوع صفر و ١٢ ثم VAC بالتناوب مع ADR - VAC كل ٤ أسابيع كل ٤ أسابيع لمدة سنة
مجموعة أولى وثانية مع إصابة الاطراف من نوع alveolar	VAC كما في المجموعة الثالثة والرابعة
إصابة حول السحايا Parameningeal	VAC أو ADR - VAC كما في المجموعة الثالثة والرابعة + معالجة شعاعية للتخفيف + حقن الأدوية الكيميائية داخل السحايا

بعض الحالات الخاصة :

في المجموعة الأولى والثانية في إصابات الأطراف وإذا كان النوع النسيجي alveolar (السنخي) الانتثار في هذه الحالة يختلف عن باقي الحالات من نفس الدرجة لذلك تعالج باعطاء للمشاركة VAC لمدة ستين (معدل الحياة بدون نكس ارتفع من ٤٣٪ الى ٦٩٪) .

- الإصابة المجاورة للسحايا Parameningeal Primaries (بلعوم أنفي - الجيوب الأنفية - الأنف Nasal cavity - الأذن الوسطى - الخشاء pterygopalatine في هذه الحالة يشجع القحف وقائياً ويعطى الميثوتركسات + هيدروكورتزون + سيتارابين arc حقناً داخل السيساء وانخفضت إصابة السحايا بهذه الوسائل الى ٦٠٪ .

في حال وجود إصابة السحايا تعطى المعالجة داخل السيساء لمدة ستين بالرغم من هذه التحسن في معدل الحياة عند الأطفال المصابين بالقرن العظمي المخطط إلا أن نتائج المعالجة للحالات غير المفضلة نسيجياً لا تزال غير مرضية .

بالنسبة لدور السيسبلاتين والـ VP16 والـ Dtic فلا يزال قيد الدراسة المكثفة وهناك نتائج تبشر بالأمل لدواء الانوسفاميد ifosfamide وبالنسبة للجرعة العالية من للميثوتركسات مع زرع نقي العظم .

رابعاً - ورم الأورمة الشبكية Retinoblastoma

أشيع أورام داخل المقلة الخبيثة عند الأطفال وإن تأثير الوراثة القوي وارتفاع معدل حدوث ورم خبيث ثاني عند المصابين يكسب هذا الورم أهمية خاصة .
في حال وجود قصة عائلية أو في حال كون الإصابة ثنائية الجانب فإم نمجة إصابة أبناء هؤلاء المرضى تصل الى ٥٠٪ .

إن التحسن الكبير لنتائج المعالجات الحديثة التي تشمل افراغ الحجاج - التنضير الضوئي Photocoagulation أو الـ Cryotherapy يجعل من الصعب تحديد دور المعالجة الكيميائية وهناك دراسات سريرية قليلة تقيم دور المعالجة الكيميائية عند كون المرض متشرباً أو عند كون الورم خارج المقلة إلا أن عدم وجود نظام تصنيف Staging يجعل تقيم نتائج للعلاج صعباً .

تشير عدة تقارير على أن الورم حساس للمعالجة الكيميائية وأكثر الأدوية فعالية هو السيكلوفوسفاميد وشبيهه الإفوسفاميد ومن الأدوية الأخرى نذكر الأديرياميسين - VM26 - VP16 والسيبلاتين .

- عند وجود إصابة للسحايا فإن المريض يجب أن يعالج بالحقن داخل السحايا وتشعيم القحف ويمكن إعطاء الثيوتريكتات + السيتارابين + هيدروكورتيزون حقناً بالمسحاء .



المراجع الأجنبية

- The chemotherapy Source book « Michael C. perry » 1992 .
- pediatric Hematologic oncology 1986 .
 - Cencer 1985
 - clinical Obstet Cynecology 1984.
 - Text book of Radio theraoy (walter and Miller) 1994.
 - Scientific basis of chemotherapy perry Mc 1991
 - _ Cancer chemo therapy 1975
 - _ Radio ther oncol . 1989 .
 - _ cancer chemotherapy and pharm acology 1987 .
 - _ chemo Radio therapy for squamous cell head and Neck cancer 1989.
 - _ Blood 1989
 - _ clinical onclogy pro AM soc . 1989
 - _ ann internal Medincine 1988.

المراجع

الصفحة	الموضوع
٥	١- الأساس العلمية للمعالجة الكيميائية
١٧	- مبادئ علم الأورام والخراجات الدوائية
٣٧	- للمعالجة الكيميائية للتممة أو الداعمة
٤٧	٢- المعالجة الكيميائية بالمشاركة
٦١	٣- للمشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية
٦٩	- مبادئ المعالجة للناعية - معدلات الاستجابة الحيوية
٧٩	- الأدوية المستخدمة في المعالجة الكيميائية
٩٧	- المصادات المضادة للأورام
١١٧	- القنويات
١٣١	- مجموعة انتروسيوريا
١٣٥	- الأنظمة ومركبات أخرى
١٤٥	- الأدوية الهرمونية في معالجة السرطان
١٥٧	- الأنظمة العلاجية في المشاركة الكيميائية
١٩٣	٤- المعالجة الكيميائية للميلاتوم
١٩٧	٥- المعالجة الكيميائية لأورام الدماغ
٢٠٧	٦- سرطان الرأس والعنق
٢١٣	٧- المعالجة الكيميائية للسرطان الرئة

٢٢٥	١ - المعالجة الكيميائية لسرطان الثدي
٢٣٩	٢ - المعالجة الكيميائية لسرطانات الجهاز الهضمي
٢٤٧	- المعالجة الكيميائية لأورام الغدد الصم
٢٥١	٣ - المعالجة الكيميائية لسرطانات الجهاز البولي والتناسلي
٢٦٩	- المعالجة الكيميائية لأورام الأعضاء التناسلية عند الإناث
٢٨٧	- أورام العظم والنسج الرخوة
٢٩٩	- المعالجة الكيميائية لأمراض الدم الخبيثة
٣٢٣	- الأورام الصلبة عند الأطفال

صادرات دار علاء الدين من الكتب الطبية

- ١ - التحليل النفسي لقوة الاستدلال سمع عبده
- ٢ - التحليل النفسي للمكاشفة الباطنية سمع عبده
- ٣ - أعشاب الشفاء د - ملج علاء الدين - ١٩٩٢
- ٤ - أسرار الكون عدة علماء - دمشق - ١٩٩٢
- ٥ - أطلس العمليات الجراحية فائز طريفي - دمشق - ١٩٩٤
- ٦ - دليل الحامل دار علاء الدين - دمشق - ١٩٩٢
- ٧ - دليل مريض السكر دار علاء الدين - دمشق - ١٩٩٠
- ٨ - حلول الأطفال ترجمة فائق عمران - دمشق - ١٩٩٢
- ٩ - جراحة القلب د - كمال عامر - د - اسماعيل الخطيب
- ١٠ - الطريق إلى الصحة زويا ميخائيلنكو - دمشق - ١٩٩٠
- ١١ - الطب الشعبي ومجالاته جارويس فيرمونت - دمشق - ١٩٩٢
- ١٢ - علاج الأمراض الجلدية بالأعشاب بالتسكوفسكي - دمشق - ١٩٩٢
- ١٣ - فوائد عصير الخضار والفواكه نوريان وكمر - دمشق - ١٩٩٢
- ١٤ - القوة العصبية بول بريغ - دمشق - ١٩٩٢
- ١٥ - كيف تقوي بصرك ليلا فلاديمير - دمشق - ١٩٩٣
- ١٦ - كيف تكونين جميلة زويا ميخائيلنكو - دمشق - ١٩٩٢
- ١٧ - العناية الخاصة بالمرضى م . ميليتش
- ١٨ - المساج النقطي زويا ميخائيلنكو - دمشق - ١٩٩٢
- ١٩ - المأكولات الشهية للشعوب الشرقية ميلنسيك - ١٩٩٢
- ٢٠ - تحضير الكيك والكاتو زويا ميخائيلنكو - دمشق - ١٩٩٢
- مرغريت باتن - ترجمة فائق عمران - دمشق - ١٩٩٢

Cancer Chemotherapy

by :

Dr . M . AL shekhyousef

Radiation oncologist

Nuclear Medicine centre - Damas

هذا الكتاب

يجتوي هذا الكتاب على دراسة علمية مفصلة عن الأمراض السرطانية ، وطرق تشخيصها بدءاً من المراحل المبكرة للإصابة ، والتدخل الجراحي لتجنب الانتشارات .

كما يحتوي الكتاب على مواد غنية لمعالجة الأورام بالأدوية الكيميائية المختلفة ، إذ يبين المؤلف الطرق العلمية التي تخصص للمريض في مختلف مراحل إصابته حسب برامج محددة .

- الكتاب مفيد لأوساط واسعة من المتخصصين في أمراض الدم ومعالجة الأورام ، وكذلك للطلاب الدراسين في كليات ومعاهد الطب .

الناشر

يطلب الكتاب على العنوان التالي :

دار علاء الدين للنشر والتوزيع والترجمة

دمشق ص.ب. : ٣٠٥٩٨

هاتف : ٢٣١٧١٥٨ - ٥٦١٧٠٧١

تلكس : ٤١٢٥٤٥ - فاكس : ٢٣١٧١٥٩

